Aus der Abteilung für Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

DNS-WERTE IN FÄLLEN LEICHTER UND MITTELSCHWERER DYSPLASIE DES PORTIOEPITHELS

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Elfi Saase-Hoppe

1984

LIBRARY

Aus der Abteilung für Cytopathologie
(Leiter: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer)
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

DNS-WERTE IN FÄLLEN LEICHTER UND MITTELSCHWERER DYSPLASIE DES PORTIOEPITHELS

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Elfi Saase-Hoppe

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. Pfitzer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Bender

Meinen Eltern

-INHALTSVERZEICHNIS-

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	2
2.1. Material	
2.2. Methoden	
3. Einzelfalluntersuchungen	5
3.1. Pap. I	5
3.2. Pap. II	6
3.3. Pap. III	6
3.4. Pap. III D	6
3.4.1. Pap. IIID L, leichte Dysplasie	8
3.4.2. Pap. IIID L-M, leichte-mäßige Dysplasie	9
3.4.3. Pap. IIID M, mäßige Dysplasie	10
3.5. Pap. IVA S, schwere Dysplasie	11
3.6. Pap. IVA CIS, Carcinoma in situ	11
3.7. Pap. V, Carcinom	12
3.8. Betrachtung und Vergleich aller Präparate, zusammengefaßt in eine Gruppe mit polyploiden, mit aneuploiden und ohne deutliche Maxima	12
3.9. Ergebnisse der Messungen von Kernfläche, mittl. Massendichte und des Verteilungsfehlers	13
3.9.1. Kernflächenmessungen	13
3.9.2. Auswertung der mittleren Massendichte (mittl. Extinktion)	14
3.9.3. Betrachtungen über den Verteilungsfehler	14
4. Präparate mit bekanntem histologischem Befund	16
4.1. Präparate mit übereinstimmender zytologischer und histologischer Beurteilung	16
4.2. Präparate mit divergierender zytologischer und histologischer Beurteilung	17
5. Verlaufsbeobachtungen	20
5.1. Drei bis acht Abstrichtermine	20
5.2. Zwei Abstrichtermine	27
5.3. Zusammenfassung der Verlaufsbeobachtungen	31
6. Präparate mit Progredienz und Regression	33
6.1. Präparate mit Progredienz	33
6.2. Präparate mit Regression	33
6.3. Zusammenfassung der Fälle mit Progredienz und Regression	34
7. Diskussion	36
8. Zusammenfassung	42
9. Literaturverzeichnis	

1. EINLEITUNG

Seit mehr als 40 Jahren können mit Hilfe der Spektrophotometrie (Caspersson, 1936; Stowell, 1945) quantitative DNS-Messungen durchgeführt werden. Die Entwicklung neuer Geräte, insbesondere die Kopplung der Photometer an Computereinheiten und die Einführung der Durchflußzytophotometrie, ermöglichte in den letzten Jahren eine wesentlich schnellere Registrierung und die Messung einer großen Zahl von Kernen.

Probleme ergeben sich jedoch noch immer bei der Interpretation der Meßergebnisse. Als einziger Begriff der quantitativen DNS-Messung, wurde der des C oder Content geprägt. Er bezeichnet die DNS-Menge, die dem haploiden Chromosomensatz der Säugetiere entspricht, nämlich $3x10^{-12}$ g. Die übrigen Begriffe, wie G_1 -,S -, G_2 -Phase bzw. polyploid, aneuploid wurden aus der Terminologie der Zellkinetik bzw. der Chromosomenanalyse übernommen (Pfitzer et al., 1976).

Seit Veröffentlichung der Arbeit von PAPANICOLAOU und TRAUT: "Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear", (1943) gewann die gynäkologische Zytologie immer mehr Beachtung. Besonders die Einführung der gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung von großen Bevölkerungsgruppen (in Deutschland 1971), bot die Möglichkeit, Ätiologie und Verlauf des Portiokarzinoms zu studieren. Bei den meisten im Rahmen dieser Vorsorgeuntersuchungen gefundenen verdächtigen Fälle, handelt es sich um intraepitheliale, d.h. präkanzeröse Veränderungen. Langzeitbeobachtungen (Fox, 1967; Hall u. Walton, 1968; Kern u. Nolens, 1969; Meigs et al., 1976; Noda et al., 1976; Rummel et al., 1977; Timonen, 1977; Sander, 1977; Wied et al., 1980; Jordan et al., 1981; Meinen et al., 1981) haben gezeigt, daß diese Epithelveränderungen sich entweder zurückbilden, persistieren oder in ein invasives Karzinom übergehen können.
Angeregt durch frühere Veröffentlichungen (Caspersson, 1964; Wied et al., 1966; Lagerlöff et al., 1969; Böhm et al., 1971; Wagner et al., 1972 u. 1976; Sprenger et al., 1974; Hilgarth, 1976) wurde mit der vorliegenden Arbeit an einer großen Zahl von Abstrichen untersucht, ob sich durch scanning-zytophotometrische Einzelkernmessungen verschiedene Grade der Dysplasien zuverlässig differenzieren lassen und gleichzeitig eine Einteilung in obligat und fakultativ präkanzeröse Epithelveränderungen möglich ist. Ferner sollte die Auswertung Aufschluß darüber geben, ob sich die Methode als eine sinnvolle Zusatzuntersuchung bei zweifelhaften Fällen in der Routinediagnostik eignet.
Da es sich bei dem Untersuchungsmaterial um bereits nach Papanicolaou gefärbte Abstrichpräparate handelte, konnten nur scanning-zytophotometrische Einzelkernmessungen durchgeführt werden. Ein Vergleich der Ergebnisse mit durchflußzytophotometrischen Messungen war nicht möglich.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Material

150 Abstrichpräparate standen zur zytophotometrischen Messung zur Verfügung. Sie wurden im Rahmen der Krebsvorsorge angefertigt und stammten aus dem Einsendegut eines großen zytologischen Routinelabors. Die Diagnose des Labors, die nach den Richtlinien der Kommission der "Deutschen Gesellschaft für Zytologie" (München,1975) erfolgte, die durch Zwischenwerte geringfügig erweitert worden waren, wurde übernommen (Tab.I).

Tab. I, Nomenklatur und Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytologie (München, 1975)

Gruppe	Zytologischer Befund	Weitere Maßnahmen
I	Normales Zellbild	
II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen	evtl. Abstrichwiederholung
III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen und/oder schlecht erhaltenes Zellmaterial; Dysplasie, Ca in situ oder invasives Karzinom nicht auszuschließen; Drüsen- und Stromazellen des Endometriums nach der Menopause	kurzfristige zytologische Kontrolle, wenn nötig nach Aufhellungsbehandlung, evtl. auch histol. Klärung
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades	zytologische Kontrolle nach 3 Monaten
IVA	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Ca in situ	
IVB	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Ca in situ, invasives Karzinom nicht sicher auszuschließen	histologische Klärung
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren	
0	Technisch unbrauchbar (z.B. zu wenig Material, unzureichende Fixierung)	sofortige Wiederholung

Die Abstriche stammten von 105 Patientinnen. Von 25 Patientinnen waren mehrere Präparate vorhanden und in diesen Fällen konnten somit Verläufe über einen Zeitraum von zwei Monaten bis zu vier Jahren und fünf Monaten beobachtet werden. Da bevorzugt Präparate mit Dysplasien der Klasse Pap.III D ausgewählt worden waren, lagen nur zu 20 Präparaten histologische Befunde aus einem, von 13 verschiedenen Pathologischen Instituten vor (Tab.II).

Tab. II, Alters- und Gruppenverteilung der untersuchten Präparate

	I	II	III	IIID L	IIID L-M	IIID M	IVA S	IVA CIS	V	Gesamt
20-30J.	3	2	-	9	5	3	2	2	-	26
30-40J.	4	1	-	10	7	23	3	5	-	53
40-50J.	6	3	-	8	8	10	1	3	-	39
50-60J.	1	4	-	6	2	3	2	2	3	23
60-80J.	-	2	1	2	-	2	-	1	1	9
Insgesamt	14	12	1	35	22	41	8	13	4	150
Davon mit Histologie	-	-	-	2	2	-	5	7	4	20
Nach Korrektur durch die hist.Bef.	14	16	1	35	23	42	8	9	2	150

2.2. Methoden

Die nach Papanicolaou gefärbten Präparate wurden nochmals durchgemustert und die für die zytologische Diagnose des Abstrichs typischen Zellen photographisch dokumentiert. Dafür stand ein Zeiss-Photomikroskop mit automatischer Belichtungseinrichtung zur Verfügung. Die Abzüge wurden mit Hilfe eines professionellen Vergrößerungsapparates (Selektron, Fa. Hoh+Hahne) hergestellt. Für die Feulgenfärbung (Meek, 1962) der Präparate wurden die Deckgläser abgelöst und durch die absteigende Alkoholreihe geführt. Während der HCl-Hydrolyse (1n-HCl, 60^0 C, 6 Min.) wurden die Farben der Papanicolaou-Färbung fast vollständig entfernt. Abschließend wurde mit Entellan eingedeckt (Abb.1a-f).

Zur DNS-Messung standen das Scanning-Mikroskopphotometer SMP/Zeiss und der Prozeßrechner PDP-12 zur Verfügung. Apamos II ("automatic photometric analysis of microscopic objects by scanning") wurde als Programm benutzt. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 570 nm, die Schritt- und Feldgröße betrugen 0,5 µm.

UNIV. LIBRARY KIEL

In jedem Präparat bildeten zwischen 10 und 20 Intermediärzellkerne den diploiden Vergleichswert. Die Anzahl der gemessenen Dyskariosen lag zwischen 9 und 103 pro Präparat und betrug durchschnittlich 42.
Lag die Zahl der Messungen unter 30, wurden alle zytomorphologisch auffälligen und technisch meßbaren Kerne pro Präparat erfaßt. Bei Abstrichen mit einer großen Zahl an polymorphen Dyskariosen wurde eine repräsentative Auswahl getroffen.

Die Histogramme und alle übrigen Auswertungen wurden mit Hilfe des Kleinrechners CBM 8032 angefertigt. Bei den Abbildungen entsprechen ein weißes, bzw. ein halbes schwarzes, bzw. ein ganzes schwarzes Quadrat den relativen Meßwerten bis zu 0,5%, bzw. 1% bzw. 2%.

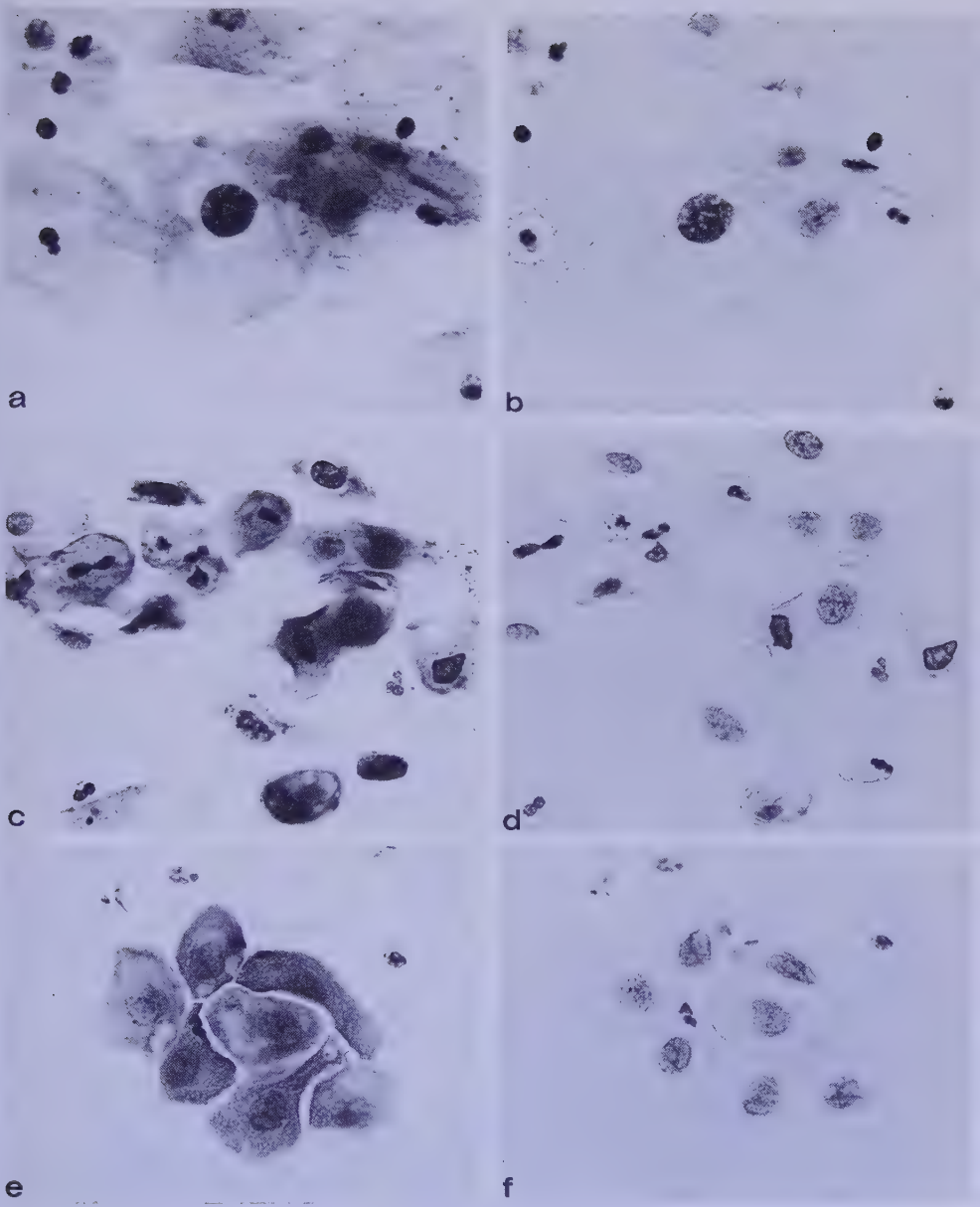


Abb. 1, Beispiele Papanicolaou- und Feulgen-gefärbter Präparate in Fällen leichter (a,b), leichter bis mäßiger (c,d) und mäßiger Dysplasie (e,f)

3. ERGEBNISSE

Für eine erste vergleichende Betrachtung der großen Zahl an Einzeluntersuchungen, wurden die DNS-Histogramme der Präparate gleicher Pap-Gruppen zusammengefaßt (Abb.2). Dabei wurden die zum Teil von der zytologischen Diagnose abweichenden histologischen Befunde berücksichtigt und die betreffenden Abstriche neu zugeordnet. Da die DNS-Werte in den einzelnen Gruppen eine starke Streuung zeigten, wurde ihre prozentuale Verteilung bis 3c, zwischen 3c und 6c, 6c und 12c, 12c und 24c, über 24c und über 32c summiert und im Folgenden als Werte im Bereich um 2c, 4c, 8c, 16c und 32c beschrieben (Tab. III).

Tab. III, %-Häufigkeitsverteilung der DNS-Extinktionswerte

	2c (3c)	4c (3-6c)	8c (6-12c)	16c (12-24c)	>24c	>32c
Pap. I (14 Präp.)	13	84	3	-	-	-
Pap. II (16 Präp.)	2	69	26	2	1	-
Pap. IIID L (35 Präp.)	4	48	41	6	1	.07
Pap. IIID L-M (23 Präp.)	5	38	51	6	-	-
Pap. IIID M (42 Präp.)	6	50	36	7	1	-
Pap. IVA S (8 Präp.)	6	46	42	5	1	-
Pap. IVA CIS (9 Präp.)	3	59	34	3	1	-
Pap. V (2 Präp.)	4	43	32	18	3	-

3.1.

In den 14 Präparaten der kleinen Gruppe "Pap.I" (Abb.3) wurde eine begrenzte Zahl morphologisch veränderter Zellen gefunden, durchschnittlich 6 Zellen pro Präparat. 13% dieser Zellen hatten Werte um 2c, 84% um 4c und 3% um 8c. Dabei fiel auf, daß nur ein geringer Anteil der Messungen höher als 4c lag. Bei der 4c-Gruppe dürfte es sich vorwiegend um G_2 -Zellen gehandelt haben.
Die zwei Präparate 12 und 13 fielen durch eine wesentlich größere

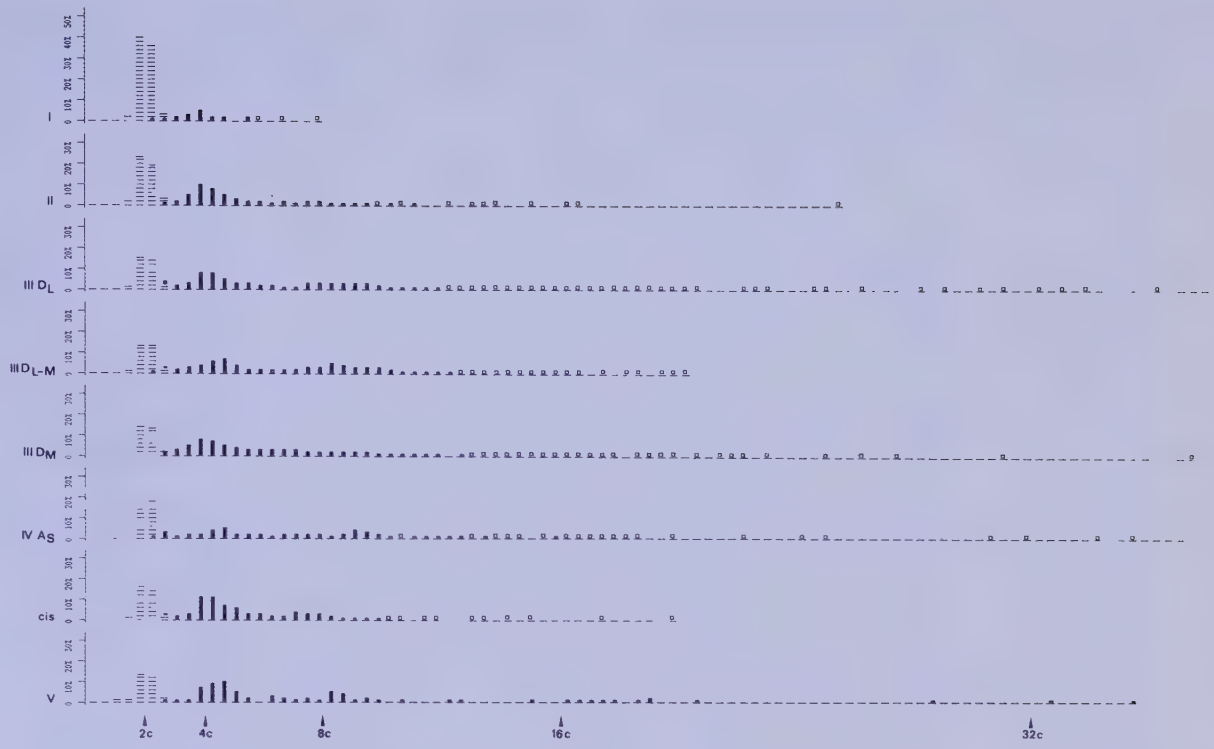


Abb. 2, Summationshistogramme aller Präparate der einzelnen Pap.-Gruppen

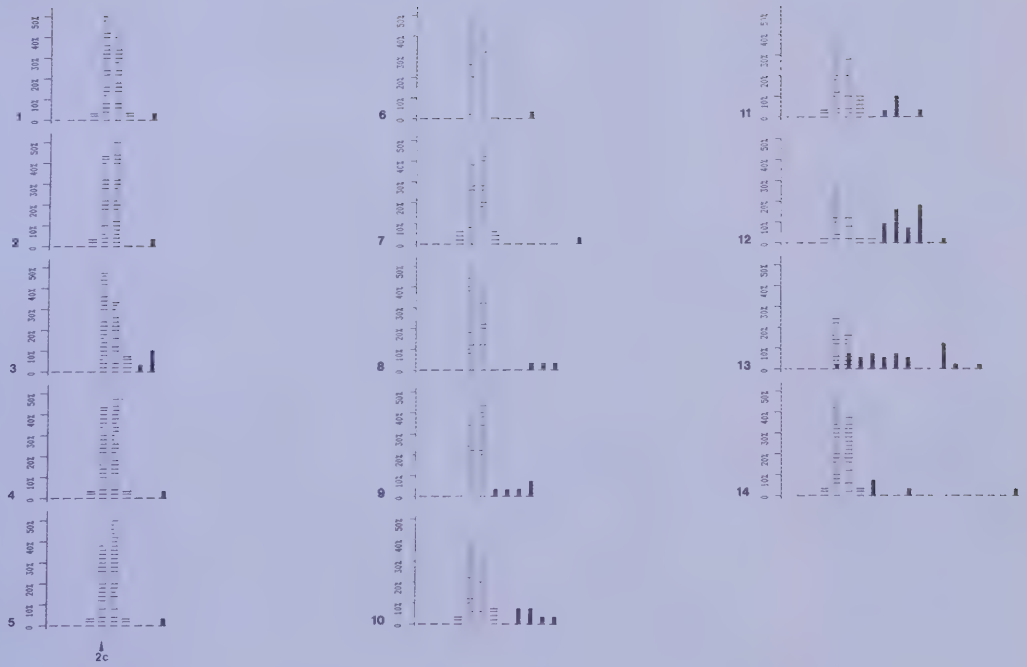


Abb. 3, Pap. I, Präparate 1-14

Streuung der Meßwerte auf. Der Abstrich 12 zeigte mehr als die Hälfte der gemessenen Zellen zwischen 3c und 5c. Bei dem Präparat 13 lagen die Werte der zytomorphologisch auffälligen Zellen zwischen 2c und 4c, sowie um 6c. Von beiden Patientinnen waren ältere Abstriche mit positivem zytologischem Befund vorhanden, was eine Verlaufsbeobachtung in beiden Fällen ermöglichte (Verlaufsbeobachtung 1, Abb. 12 und 8, Abb. 14).

3.2. Bei der Gruppe "Pap.II" (16 Fälle) waren in allen Abstrichen Zellen mit entzündlichen Veränderungen verschiedenen Grades zu finden (Abb.4). Ein hoher Anteil der Meßwerte (69%) lag um 4c. Dabei dürfte es sich um durch die Entzündung vermehrte G_2 -Zellen gehandelt haben.
Bei den Präparaten 1 bis 8 lagen alle zytomorphologisch auffälligen Zellen in dem Bereich um 4c. Die Abstriche 9 und 12 zeigten neben einem Häufigkeitsmaximum um 4c auch einen Einzelwert um 10c bzw. um 16c. Die Präparate 10 und 11 wiesen im Gegensatz zu den bisher genannten Abstrichen kein Häufigkeitsmaximum um 4c auf. Bei 10 streuten die Werte außerdem zwischen 3c und 12c. Da von dieser Patientin insgesamt drei Präparate zur zytophotometrischen Untersuchung vorlagen, erfolgt die genaue Besprechung im Rahmen der Verlaufsbeobachtungen. Das Präparat 11 zeigte bei der zytologischen Untersuchung eine starke Entzündung. Die DNS-Meßwerte lagen zwischen 4c und 6c sowie bei 15c.
Die vier Präparate 13 bis 16, deren DNS-Histogramme zum Teil erheblich von den übrigen abwichen, wurden erst infolge von histologischen Befunden der Gruppe "Pap. II" zugeordnet. Sie werden gemeinsam mit allen Präparaten, deren zytologischer Befund Abweichungen zeigte in einem gesonderten Abschnitt besprochen.

3.3. Das einzige der Gruppe "Pap.III" zugehörige Präparat unserer Serie (Abb.13, Verlaufsbeobachtung 4) zeigte neben Werten um 4c (69%) und 8c (25%) eine Streuung einzelner Messungen bis 16c (2%).

3.4. Da das Hauptuntersuchungsziel dieser Arbeit Fälle der Gruppe "Pap. III D" waren, lagen hierzu die meisten Präparate vor. 35 gehörten der Gruppe der leichten Dysplasie "IIID L" an (Abb.5a,b), 23 der Gruppe der leichten bis mäßigen Dysplasie "IIID L-M" (Abb.6) und 42 der Gruppe der mäßigen Dysplasie "IIID M" (Abb.7a,b). Beim Vergleich der summierten DNS-Werte der Gruppen IIID L, IIID L-M und IIID M (Abb.2) konnte man eine große Übereinstimmung feststellen (Tab.III). Die Histogramme wiesen ein Häufigkeitsmaximum um 4c auf. Ein weniger ausgeprägtes Maximum fand sich bei den Präparaten mit leichter und leichter bis mäßiger Dysplasie um 8c. Die DNS-Meßwerte zeigten eine auffällig breite Streuung. Dabei reichten die Messungen der Gruppen der leichten und mäßigen Dysplasie bis etwa 34c.

Innerhalb der einzelnen Diagnoseklassen wurden die Präparate versuchsweise in eine Gruppe mit polyploiden Maxima, mit aneuploiden Maxima und zu einer dritten Gruppe, die keine deutlichen Maxima erkennen ließ zusammengefaßt. Die exakte Zuordnung zu einem dieser Verteilungsmuster war wegen der geringen Anzahl von Einzelmessungen pro Präparat nicht immer möglich.
Als Leitlinie zur Einteilung dienten uns die Werte der als Standard

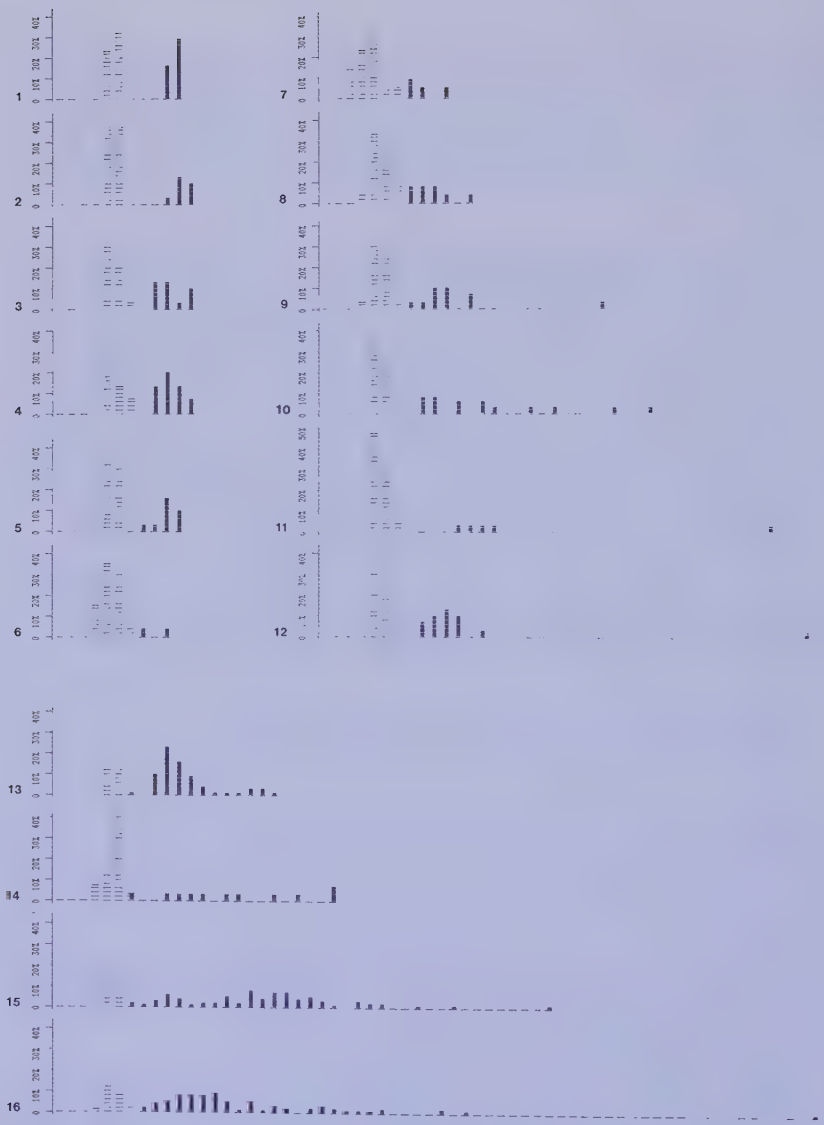


Abb. 4, Pap. II, Präparate 1-16

gemessenen Intermediärzellkerne, die mit einer Standardabweichung von s=±17% um den diploiden Wert lagen. Demzufolge galten Präparate als polyploid, die eine annähernde Gauß-Verteilung der Meßwerte um 4c±s, 8c±s, etc. zeigten. Lagen Häufigkeitsmaxima außerhalb dieser Bereiche, so galten diese Präparate als aneuploid. Waren polyploide und aneuploide Häufigkeitsmaxima vorhanden, wurde das Präparat der aneuploiden Gruppe zugeteilt. Die Begriffe polyploid und aneuploid, die aus der Chromosomenanalyse übernommen wurden, geben keine Auskunft über die Zellkinetik, d.h. ob sich ein Kern in der G_1 -,S - oder G_2 -Phase befindet. Somit kann es sich zum Beispiel bei einem DNS-Wert zwischen 2c und 4c sowohl um einen Normalkern in der Synthesephase, als auch um einen aneuploiden Kern in der G_1 -Phase handeln. Bei der Interpretation der einzelnen DNS-Histogramme ist es deshalb wichtig die verschiedenen Möglichkeiten, die einem bestimmten DNS-Wert zugrunde liegen können, zu berücksichtigen. Insgesamt 28 Abstriche konnten weder dem polyploiden noch dem aneuploiden Verteilungsmuster zugeordnet werden. Sie zeigten eine gleichmäßige Verteilung ihrer Meßwerte. Dabei ist interessant, daß bei der Hälfte dieser Präparate die Anzahl der meßbaren Kerne unter 30 lag. Impulszytophotometrische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß oft erst bei weitaus größerem Umfang der Messungen Maxima zum Vorschein kommen. Die Zahl der Messungen muß dabei umso größer sein, je polymorpher das Zellbild und je breiter die Streuung der DNS-Werte ist (Pfitzer, 1978).

Analysiert man den Zusammenhang zwischen der Anzahl der meßbaren Dyskariosen pro Präparat und den verschiedenen Schweregraden der Epithelveränderungen, so ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Diagnosegruppen zu erkennen (Tab.IV). In allen Klassen wiesen die Histogramme ohne Maxima die geringste Zahl an meßbaren Kernen auf.

Tab. IV, Anzahl der durchschnittlich pro Präparat gemessenen Dyskariosen

	IIID L (35)	IIID L-M (23)	IIID M (42)	IVA S (8)	IVA CIS (9)	V (2)
polypl.Max.	42	45	42	-	39	58
aneupl.Max.	51	58	43	32	41	-
keine Max.	27	35	38	-	-	-
mittl.Anzahl	39	44	41	32	39	58

Bei der Einteilung aller Präparate der drei Untergruppen von Pap. III D gemäß dem DNS-Verteilungsmuster, zeigten 50%-65% polyploide Maxima, 13%-20% aneuploide Maxima und 22%-33% wiesen kein deutliches Maximum auf (Tab. V).

Tab. V,

	III D L	III D L-M	III D M
polyploid	54% (19)	65% (15)	50% (21)
aneuploid	20% (7)	13% (3)	17% (7)
ohne Max.	26% (9)	22% (5)	33% (14)

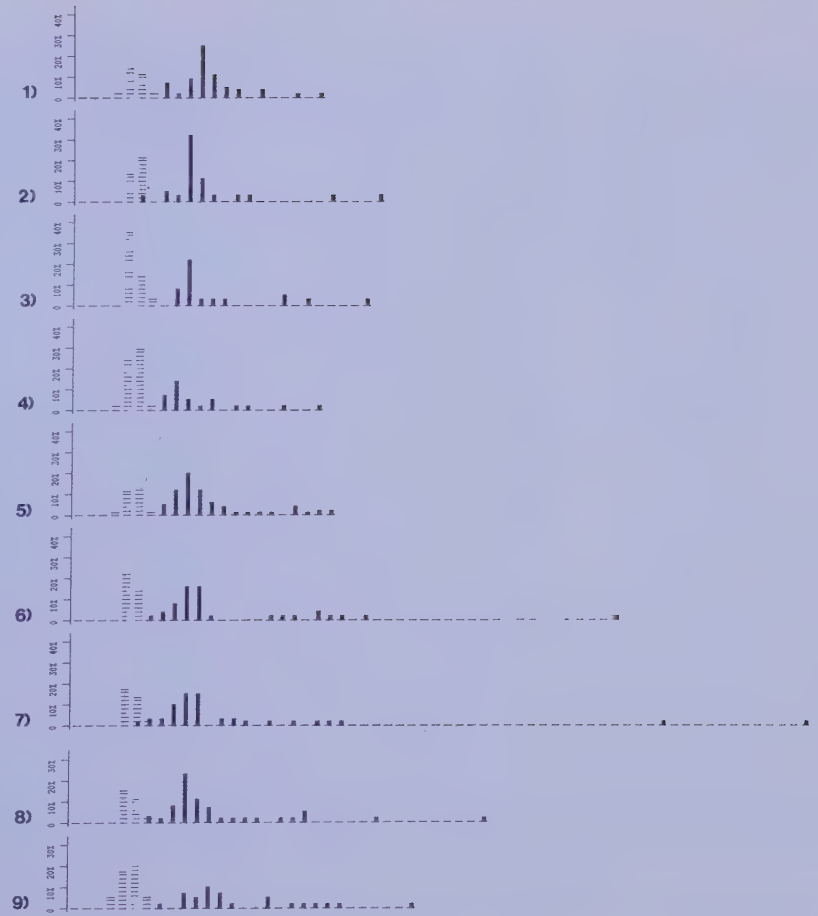
( )= absolute Anzahl

Die DNS-Histogramme mit den entsprechenden Verteilungsmustern lassen keine Beziehung zu den zytologischen Diagnosen einer leichten, einer leichten bis mäßigen oder einer mäßigen Dysplasie erkennen. Eine zuverlässige Differenzierung der einzelnen Dysplasiegruppen anhand der scanning-zytophotometrischen Messungen scheint somit nicht möglich.

3.4.1. Von den 35 Präparaten mit leichter Dysplasie, "Pap. IIID L", zeigten 19 Präparate ein polyploides Verteilungsmuster (Abb.5a:1-19). Davon hatten 13 Präparate ein Häufigkeitsmaximum bei 4c, zwei (14-15) wiesen nur bei 8c ein Maximum auf und vier weitere (16-19) sowohl bei 4c als auch bei 8c. Bei sieben Präparaten (Abb.5b:20-26) lag eine aneuploide Verteilung der Meßwerte vor. Neun weitere Präparate (27-35) wiesen kein erkennbares Maximum auf.
Bei den polyploiden Präparaten variierten die übrigen Meßwerte außerhalb der einzelnen Häufigkeitsmaxima sehr stark. So zeigten die ersten fünf Präparate (1-5) zusätzlich zum 4c-Häufigkeitsmaximum nur wenige DNS-Werte zwischen 4c und 8c. In einigen anderen Fällen reichten Einzelwerte bis 16c und darüber. Bei vier Präparaten (10-13) streuten die DNS-Meßwerte kontinuierlich zwischen 6c und 12c. Die Fälle 14 und 15, mit dem Häufigkeitsmaximum um 8c, zeigten zusätzlich nur einen geringen Teil der Meßwerte um 4c und zwischen 16c und 24c. Bei den vier Präparaten mit 4c- und 8c-Gipfel (16-19) lagen einzelne Werte zusätzlich zwischen 10c und 16c. Bei 16 und 17 fanden sich sogar einzelne Werte bei 32c und 64c.
Die DNS-Histogramme der Präparate mit aneuploiden Häufigkeitsmaxima (20-26) zeigten völlig unterschiedliche Verteilungsmuster. Bei 20 und 21 lag der höchste Wert bei 8c, bei den Präparaten 23 und 24 um 12c. In allen übrigen Fällen fanden sich Einzelwerte im Bereich zwischen 16c und 32c, bei 26 lag der höchste Meßwert bei 40c. Dieses Präparat, das neben der breiten Streuung nach rechts Häufigkeitsmaxima oberhalb von 4c und um 10c zeigte, stammte von einer Patientin, bei der nach Hysterektomie wegen eines Endometriumsarkoms eine Strahlenbehandlung mit Radium durchgeführt worden war. Es ist möglich, daß es sich hierbei um eine Strahlenreaktion handelte, da in ähnlichen Fällen eine Vermehrung der G_2 -Zellen und eine Polyploidisierung beobachtet worden waren (Iwata et al., 1982). Allerdings könnte es sich auch um ein Rezidiv handeln (Meyer und Okagaki, 1972).
Bei den neun Präparaten ohne deutliche Häufigkeitsmaxima (27-35) konnte nur in den zwei Fällen 33 und 34 mehr als 30 Kerne pro Präparat gemessen werden. Die meisten DNS-Meßwerte lagen zwischen 3c und 12c, Einzelwerte fanden sich zwischen 12c und 30c.
Im Abstrich 27 fanden sich nur 13 morphologisch veränderte Kerne, die alle durch ihre ungewöhnliche Größe auffielen. Die Werte streuten zwischen 2c und 16c. Bei der Patientin wurde ein Folsäuremangel

nachgewiesen. Dieser hat eine Blockierung der normalen DNS-Synthese und der Mitosen zur Folge (O"Brien, 1962, van Niekerk, 1966, Kitay und Wentz, 1969). Werte zwischen 2c und 4c könnten durch den Folsäuremangelzustand erklärt werden. Werte in höheren Ploidiebereichen, wie in diesem Fall, dürften jedoch Folge von weiteren Synthesezyklen sein.
Bei dem Präparat 33 konnte morphologisch eine Koilocytose beobachtet werden. Etwas weniger ausgeprägt war diese Veränderung auch bei den Präparaten 4 und 14 (Abb.5a). Bei 4 kam es zu einer Häufung der Meßwerte um 4c, bei 14 um 8c. Bei dem Präparat 33 streuten die Werte von 2c bis 16c. Es ist interessant, daß diese Veränderung nur bei drei Fällen mit leichter Dysplasie, jedoch jeweils mit verschiedenem DNS-Histogramm gefunden wurde. Die Einordnung bei den leichten Dysplasien entspricht den Beobachtungen von Koss (1979) und Recher und Srebnik (1981). Die Frage, ob es sich bei der Epithelveränderung um eine gutartige Reaktion auf eine Virusinfektion oder um eine virusinduzierte Präkanzerose handelt (Recher und Srebnik, 1981), kann selbstverständlich anhand der wenigen zytophotometrischen Messungen nicht geklärt werden. Unsere Untersuchungen lassen vermuten, daß beide Verlaufsformen der Koilocytose denkbar sind.
Zu den Abstrichen 34 und 35, lag ein histologischer Befund vor, der die zytologische Diagnose bestätigte. Die meisten als leichte Dysplasie eingestuften Präparate werden im Rahmen der Verlaufsbeobachtungen nochmals besprochen.

3.4.2. Von den 23 Präparaten die leichte bis mäßige Epithelveränderungen zeigten, "Pap. IIID L-M", konnten 15 dem polyploiden Verteilungsmuster zugeordnet werden (Abb.6:1-15). Sieben davon hatten Maxima bei 4c, vier Präparate bei 8c und vier sowohl Maxima bei 4c als auch bei 8c.
Die sieben Präparate mit einem Häufigkeitsmaximum bei 4c zeigten zusätzlich DNS-Meßwerte bis 8c, in drei Fällen 4-6 sogar bis 12c. Bei der Patientin mit dem Abstrich 5 war drei Monate zuvor eine schwere Dysplasie diagnostiziert worden, die zytophotometrisch nicht untersucht werden konnte. Die histologische Abklärung bestätigte eine mäßige bis schwere Dysplasie. Das jetzt vorliegende Präparat, das nach der Konisation entnommen worden war, zeigte im DNS-Histogramm eine Häufung der Werte um 4c, jedoch lagen auch 16% der Messungen zwischen 6c und 12c. Die Präparate 2 und 4 ergaben bei zytologischer Kontrolle einige Monate später negative Resultate.
Bei den vier Fällen mit einem 8c-Häufigkeitsmaximum (8-11) war ein großer Unterschied zwischen den einzelnen DNS-Histogrammen vorhanden. Das Präparat 8 zeigte neben den Meßwerten um 8c weitere DNS-Messungen zwischen 2c und 4c. Bei dem Abstrich 9 lag eine Trichomonadeninfektion vor, die jedoch nicht, wie von anderen Autoren (Wied et al., 1966, Böhm und Sandritter, 1975) beschrieben, zu einer Häufung der Meßwerte um 4c führte. Die Werte streuten zwischen 2c und 8c mit einem angedeuteten Maximum bei 8c. Einzelwerte lagen außerdem bei 14c und 16c. Bei dem Präparat 10 fiel auf, daß fast alle Meßwerte streng im Bereich um 8c lagen. Der Fall 11 hingegen zeigte eine kontinuierliche Streuung von 3c bis 20c mit einem Häufigkeitsmaximum oberhalb von 8c.
Auch die DNS-Histogramme der Präparate mit Häufigkeitsmaxima sowohl bei 4c und 8c (12-15) wiesen deutliche Unterschiede auf. Bei der Patientin


1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)

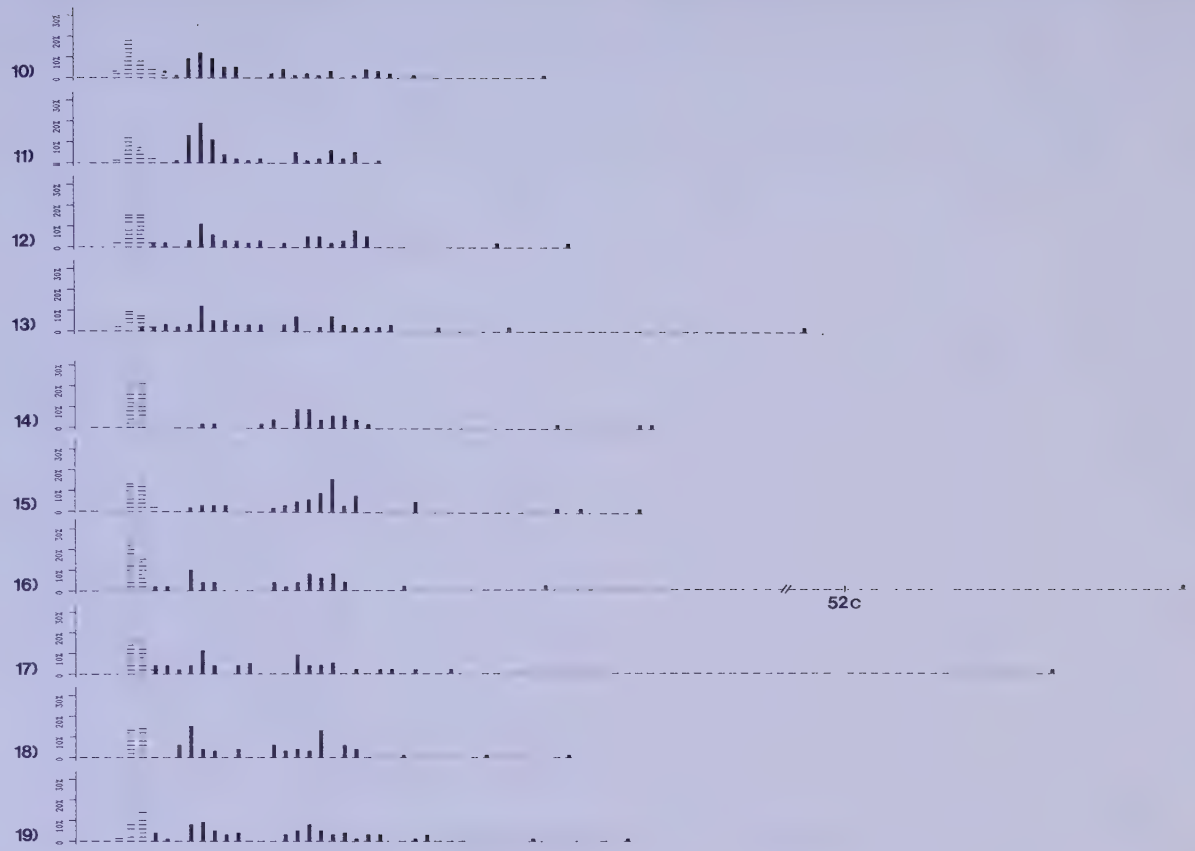
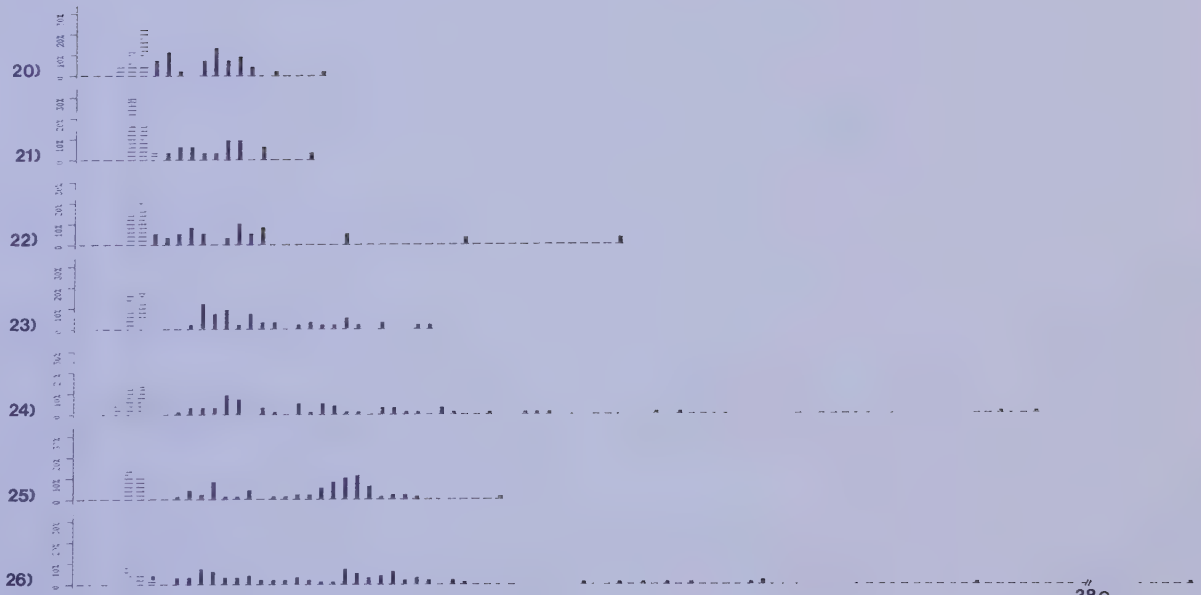


Abb. 5a, Pap. IIID L (leichte Dysplasie), Präparate 1-19


20)
21)
22)
23)
24)
25)
26)

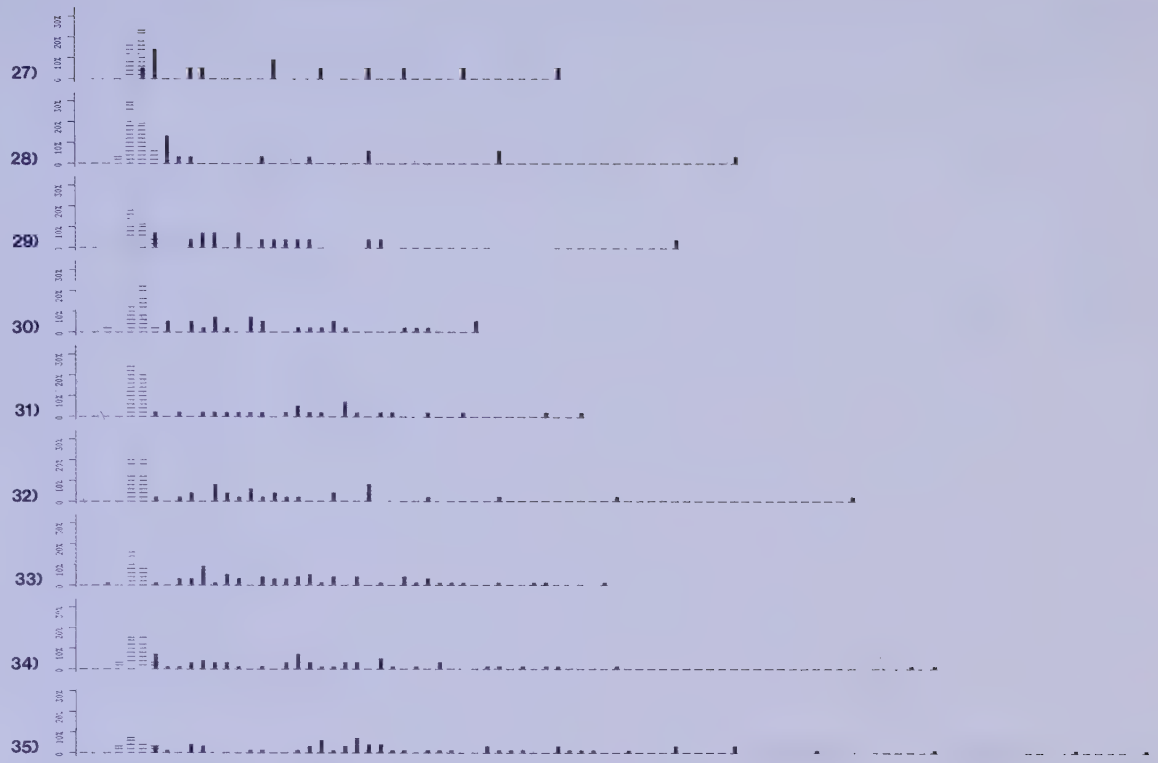
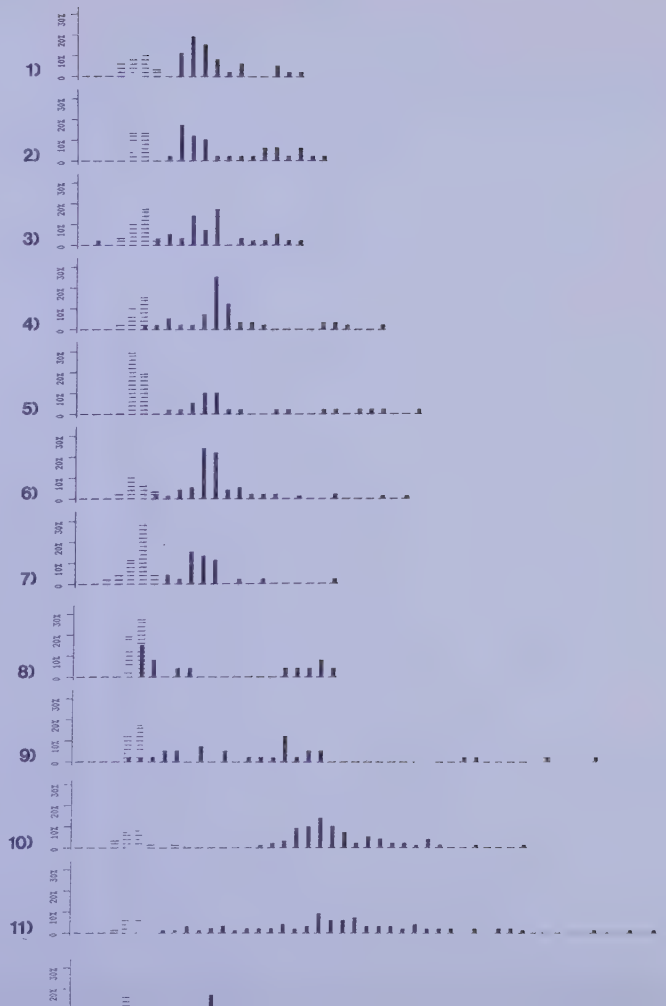


Abb. 5b, Pap. IIID L (leichte Dysplasie), Präparate 20-35


1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)
10)
11)

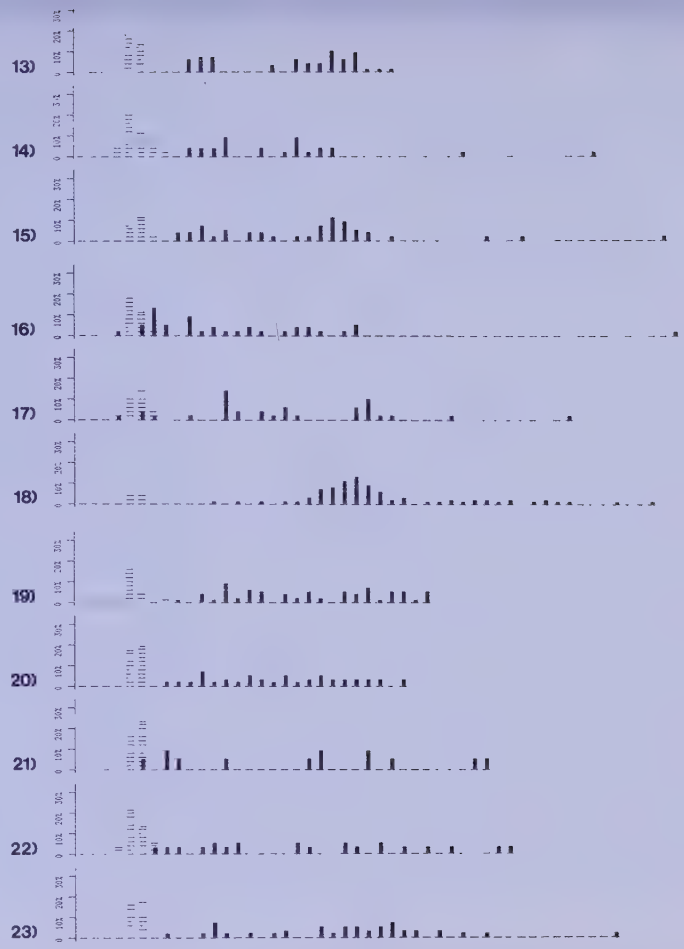


Abb. 6, Pap. IIID L-M (leichte bis mäßige Dysplasie), Präparate 1-23

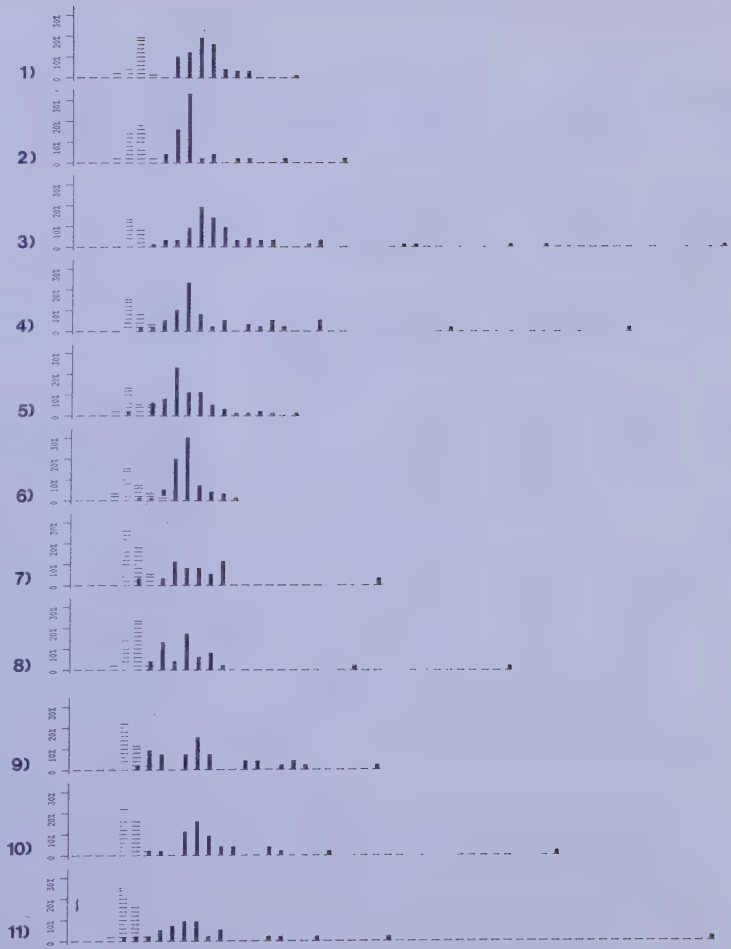
mit dem Präparat 12 lag der erste Gipfel oberhalb von 4c. Die Werte streuten dann bis 10c mit einer geringen Häufung um 8c. Von dieser Patientin hatten frühere zytologische Untersuchungen über einen Zeitraum von 4 Jahren einmal die Diagnose einer mäßigen und dreimal einer leichten Dysplasie ergeben. Zytophotometrisch konnte nur der letzte Abstrich ausgewertet werden. Die histologische Abklärung bestätigte eine leichte bis mittelgradige Dysplasie. Das Präparat 13, das die gleiche DNS-Verteilung zeigt wie 12, war zytologisch als Carcinoma in situ diagnostiziert worden. Die histologische Abklärung ergab jedoch eine leichte bis mäßige Epithelveränderung.
Drei der Präparate mit leichter bis mäßiger Dyplasie zeigten ein aneuploides Verteilungsmuster (16-18). Im Fall 16 lag das Häufigkeitsmaximum bei 3c, die übrigen Meßwerte streuten kontinuierlich bis 10c. Bei 17 lagen die niedrigsten Messungen um 2c, ein erstes Häufigkeitsmaximum bei 5c, einige Werte um 7c und ein zweites Häufigkeitsmaximum bei 10c. Einzelwerte streuten bis 16c. Das Präparat 18 zeigte ein deutliches Häufigkeitsmaximum bei 10c. Einzelmessungen streuten von 4c bis 20c.
Fünf Präparate ließen keine Maxima erkennen (19-23). Bei 19 und 20 lagen die Meßwerte gleichmäßig zwischen 3c und 12c verteilt. In dem Abstrich 21 konnten nur 13 morphologisch veränderte Zellen gefunden werden. Zwei Kontrollen dieses Abstrichs, jeweils im Abstand von drei Monaten ergaben einen negativen Befund. Interessant ist der Vergleich dieses Präparates mit dem Abstrich 22, der eine fast identische Verteilung der DNS-Werte zeigt. Die histologische Abklärung dieses Falles, bei dem auch nur 22 Zellen gemessen werden konnten, ergab ein halbes Jahr später ein gesteigert atypisches Epithel mit Übergang in ein Carcinoma in situ. Das Präparat 23 wies die meisten Meßwerte zwischen 8c und 12c auf. Ein kleines Maximum lag bei 5c. Einzelwerte streuten in dem Bereich von 3c bis 18c. Die übrigen Präparate dieser Gruppe werden bei den Verlaufsbeobachtungen besprochen.

3.4.3. Bei der Gruppe der mäßigen Dysplasie, "Pap. IIID M", lag bei 21 Präparaten eine polyploide, bei 7 Präparaten eine aneuploide Verteilung vor und 14 Präparate wiesen kein Maximum auf (Abb.7a,b).
Alle polyploiden Präparate mit dem Häufigkeitsmaximum um 4c zeigten den größten Teil der Meßwerte zwischen 2c und 8c. Vereinzelt lagen Messungen zwischen 8c und 16c, in drei Fällen (3, 4 und 11) wurde ein Einzelwert um 20c gemessen. Keine hohen Meßwerte lagen bei den Präparaten 1, 2, 5 und 6 vor. Spätere zytologische Kontrollen ergaben in allen vier Fällen einen negativen Befund, somit stimmten die zytologischen und zytophotometrischen Ergebnisse überein. In einigen Fällen (8, 9, 13, 14 und 15) lagen außer einem Häufigkeitsmaximum bei 4c noch weitere Maxima um 3c bzw.7c. Zwei Präparate (17 und 18) zeigten bei der zytophotometrischen Untersuchung eine Häufung der Meßwerte oberhalb von 8c. Ein geringer Anteil der Messungen lag zwischen 2c und 4c, bzw. unterhalb von 8c. Einzelwerte streuten außerdem bis 20c. In drei Fällen (19, 20 und 21) konnte eine gleichzeitige Häufung der Meßwerte um 4c und um 8c beobachtet werden. Am deutlichsten war dies im Fall 20 ausgeprägt, wobei jedoch der zweite Gipfel unterhalb von 8c lag.
Die DNS-Histogramme der Präparate mit aneuploiden Maxima (Abb.7b:22-28)

wiesen ebenso wie in der Gruppe der leichten und auch der leichten bis mäßigen Dysplasie große Abweichungen in Bezug auf die Lage der Häufigkeitsmaxima und der Streuung der Meßwerte auf. Bei dem Präparat 24 lag zum Beispiel das erste Häufigkeitsmaximum bereits bei 3c, bei dem Präparat 28 dagegen erst bei 9c. Die übrigen Fälle zeigten Häufigkeitsmaxima bei 5c und 6c. Am geringsten streuten die Werte des Präparates 22, bei dem die höchste Messung bei 10c lag. Die größte Streuung bis in den Bereich um 40c wies der Fall 27 auf.
14 Präparate der Gruppe der mäßigen Dysplasie ließen kein Häufigkeitsmaximum erkennen (29-42). In den meisten Fällen streuten die Meßwerte kontinuierlich zwischen 2c und 10c, bei einem Präparat (32) nur bis 6c, bei den letzten drei Präparaten (40-42) bis 16c und in zwei Fällen (41 und 42) lagen Einzelmessungen oberhalb von 24c vor. Die diskontinuierliche Verteilung der Meßwerte der ersten drei Präparate (29-31) ist wahrscheinlich durch die geringe Anzahl an meßbaren Kernen pro Präparat von nur 10 bis 12 im Vergleich zu den übrigen Präparaten mit 31 bis 71 Kernmessungen bedingt. Interessant ist hier der Fall 29, der Meßwerte bei 3c und 6c zeigte und keine Streuung in höhere Bereiche aufwies. Außer dem hier zytophotometrisch untersuchten Präparat der Patientin, waren die zytologischen Befunde von zwei weiteren, drei Jahre zuvor entnommenen Abstrichen bekannt. Es handelte sich um eine mäßige Dysplasie mit Zeichen der Verhornung und um einen negativen Befund. Das zytophotometrische Ergebnis dürfte ein Hinweis darauf sein, daß die gemessenen Kerne sich in der DNS-Synthesephase befanden und es sich somit bei der Patientin um einen unauffälligen Abstrich handelte.
Die meisten Präparate der Gruppe der mäßigen Dysplasie werden nochmals ausführlich bei den Verlaufsbeobachtungen besprochen.

3.5. Betrachtet man die Gruppe der schweren Dysplasie, "Pap. IVA S", (Abb.8) nach Korrektur aller untersuchten Präparate durch den histologischen Befund, so weisen die acht Abstriche dieser Diagnose 46% ihrer Meßwerte um 4c und 42% um 8c auf. Einige Messungen streuten um 16c (5%) und um 32c (1%). Die einzelnen DNS-Histogramme zeigten untereinander deutliche Unterschiede, sind jedoch alle dem aneuploiden Verteilungsmuster zuzuordnen. Zu fünf Fällen (1, 2, 5, 6 und 8) lag der histologische Befund einer schweren Dysplasie vor. Die Präparate (2, 5 und 8) waren entsprechend der zytologischen Diagnose ursprünglich als Carcinoma in situ, leichte bis mäßige Dysplasie bzw. Karzinom anderen Gruppen zugeteilt worden (s. 4.2.).

3.6. Von den 13 als Carcinoma in situ, "Pap. IVA CIS", diagnostizierten Fällen lag zu 7 Präparaten ein histologischer Befund vor, der in drei Fällen die zytologische Diagnose bestätigte, in drei Fällen geringfügig abwich und in einem Fall ein negatives Ergebnis zeigte.
Nach Korrektur dieser Gruppe entsprechend der histologischen Befunde, zeigte das Summationshistogramm (Abb.2) der verbleibenden 9 Präparate einen deutlichen Gipfel bei 4c (59%), 3% der Werte lagen um 2c, 34% um 8c, 3% um 16c und 1% um 32c.
Bei Betrachtung der Einzelhistogramme (Abb.9a) zeigten 6 Präparate ein deutliches Häufigkeitsmaximum bei 4c und eine geringe Streuung der Meßwerte nach rechts. Zwei Präparate (7 und 9) wiesen im Unterschied dazu ein Häufigkeitsmaximum um 8c auf und das Präparat 8 zeigte als


1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)
10)
11)

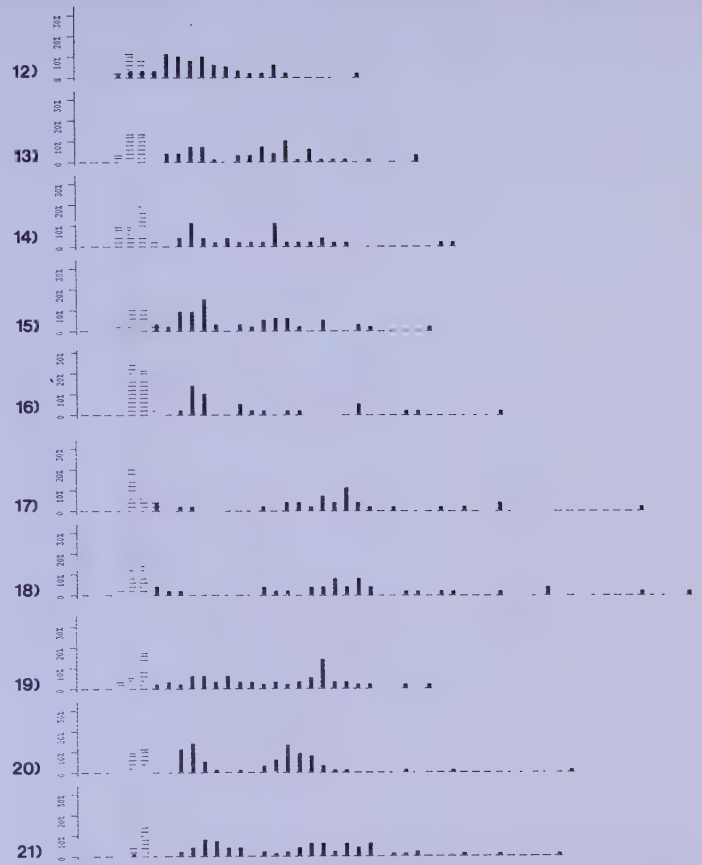
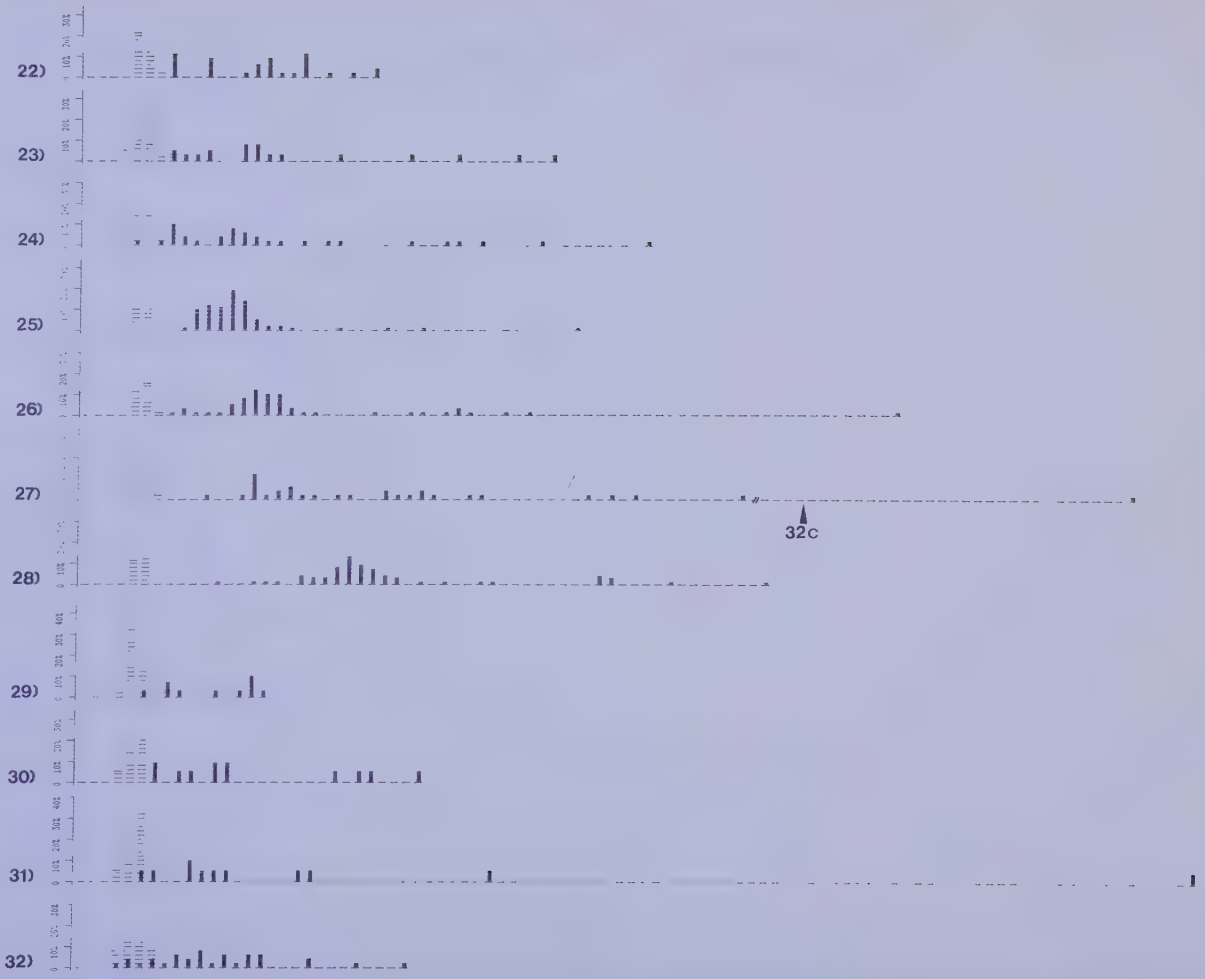


Abb. 7a, Pap. IIID M (mäßige Dysplasie), Präparate 1-21


22)
23)
24)
25)
26)
27)
32c
28)
29)
30)
31)
32)

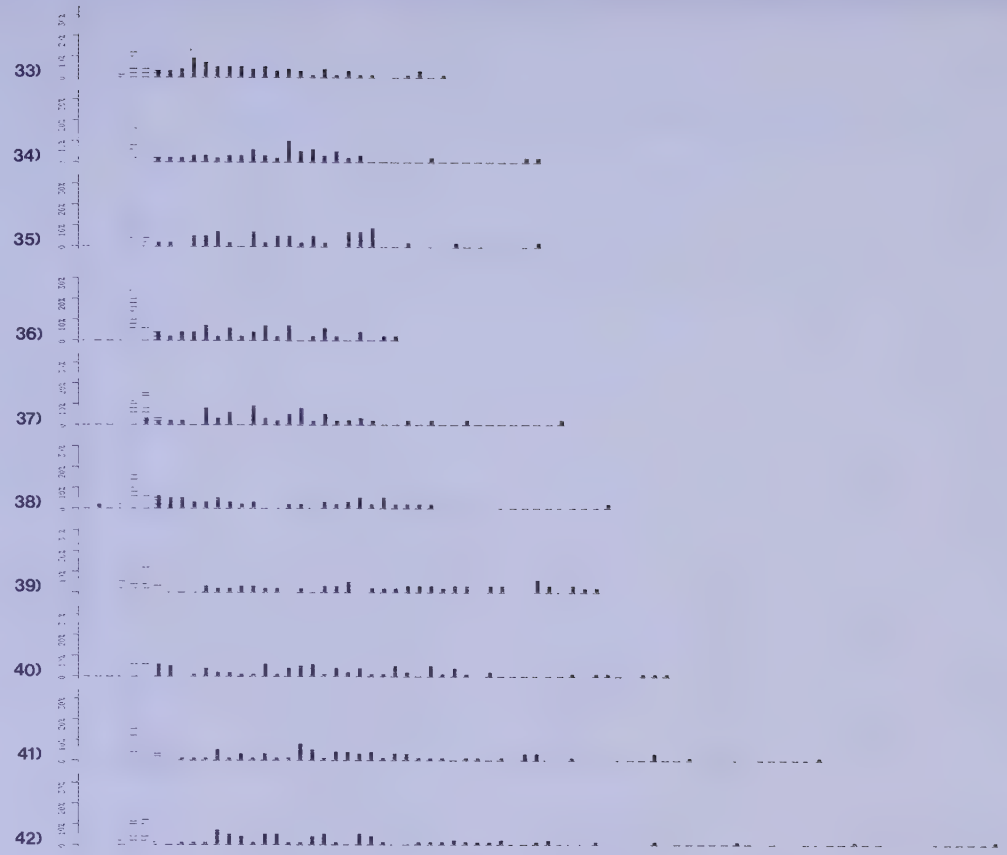


Abb. 7b, Pap. IIID M (mäßige Dysplasie), Präparate 22-42

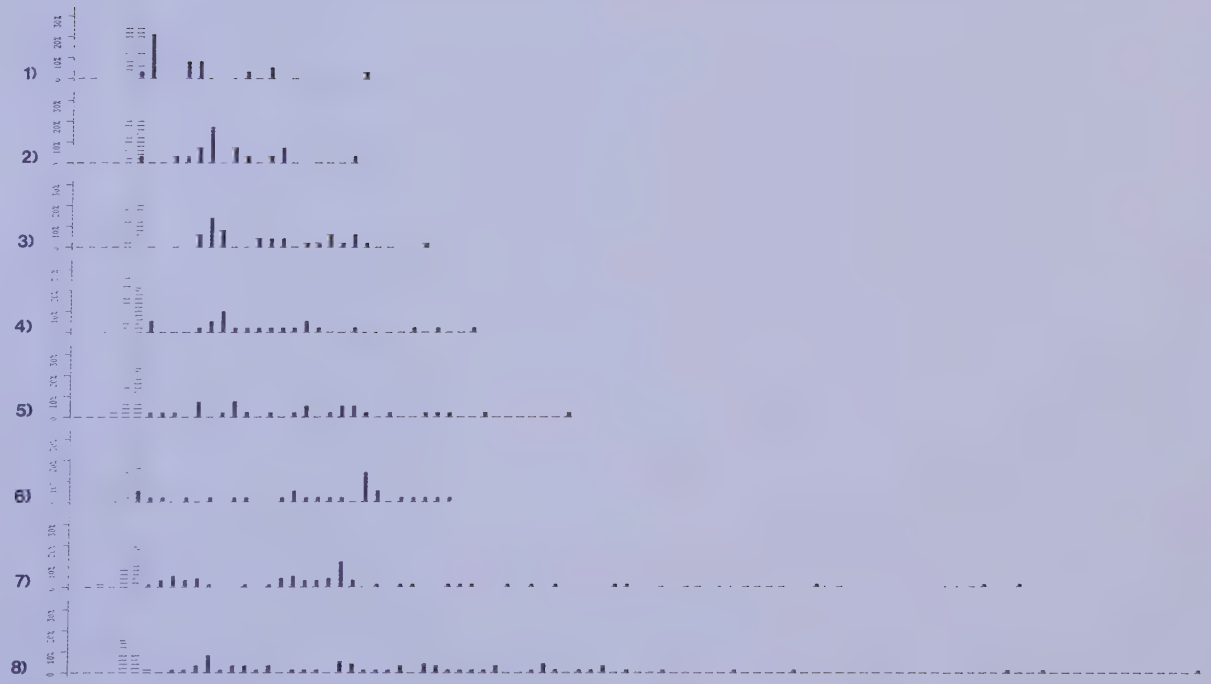


Abb. 8, Pap. IVA S (schwere Dysplasie), Präparate 1-8

einziges einen aneuploiden Gipfel bei 5c. Am meisten fällt das DNS-Histogramm des Präparates 6 auf, dessen 32 Meßwerte einen Gipfel oberhalb von 4c bildeten und keine Streuung aufwiesen. Bei den Fällen 1, 3 und 8 war die zytologische Diagnose histologisch bestätigt worden. Die DNS-Histogramme der ersten beiden Präparate stimmten weitgehend überein, das Verteilungsmuster der Meßwerte von Fall 8 wich jedoch davon ab. Somit läßt sich kein für ein Carcinoma in situ typisches DNS-Verteilungsmuster beschreiben.

3.7. In der zytologisch als Carcinom, "Pap. V", diagnostizierten, bewußt kleinen Gruppe, konnten vier Abstriche zytophotometrisch untersucht werden. Zwei dieser Präparate (8, Abb.8 und 32, Abb.7b) mußten nach der histologischen Untersuchung niedriger eingestuft werden und zwar in eine schwere bzw. mäßige Dysplasie.
Bei den histologisch als Karzinom bestätigten Präparaten 1 und 2, (Abb.9b) handelte es sich um ein mäßig bis gering differenziertes nicht verhornendes bzw. um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom. Die DNS-Histogramme der beiden Fälle unterschieden sich deutlich. Bei 1 lag ein Maximum der Meßwerte um 4c. Die meisten Werte streuten zwischen 4c und 10c. Einzelwerte lagen bei 16c und 18c. Das Präparat 2 zeigte eine Häufung der Messungen oberhalb von 4c und 8c, mehrere Werte bei 6c und eine breite Streuung einzelner Messungen von 8c bis 33c. Die postulierten zytophotometrischen Malignitätskriterien der aneuploiden Häufigkeitsmaxima und breiten Streuung nach rechts (Pfitzer, 1975) trafen auf das Präparat 1 kaum zu. Darüber hinaus konnten DNS-Verteilungsmuster wie bei dem zweiten Präparat auch in anderen Diagnoseklassen gefunden werden.

3.8. Bei Betrachtung aller Präparate hinsichtlich des DNS-Verteilungsmusters, fällt eine deutliche Verschiebung der Extinktionswerte zu höheren Ploidiestufen auf, die von den polyploiden Präparaten, über die aneuploiden Verteilungsmuster, zu denjenigen ohne Häufigkeitsmaximum führt (Tab.VI). Von diesem Verteilungsmuster wichen die Fälle der leichten bis mäßigen Dysplasie (Pap. IIID L-M) mit aneuploiden Häufigkeitsmaxima und die Präparate ohne Häufigkeitsmaxima ab. Bei der ersten Gruppe fanden sich sehr wenige Meßwerte um 2c (9%) und um 4c (15%). Beide Diagnoseklassen zeigten ein sehr deutliches Maximum um 16c (64% bzw. 59%).

Tab.VI, %-Häufigkeitsverteilung der DNS-Werte aller untersuchten Fälle

	2c 3c	4c 3-6c	8c 6-12c	16c 12-24c	24c
polyploide Maxima	5%	55%	36%	4%	1%
aneuploide Maxima	5%	39%	46%	9%	1%
keine Maxima	6%	33%	47%	13%	1%

3.9. Ergebnisse der Messung von Kernfläche, der mittleren Massendichte und des Verteilungsfehlers

Zusätzlich zu den Extinktionswerten lagen Daten über die Anzahl der Meßpunkte pro Kern vor, aus denen die Kerngröße in μm^2 errechnet werden konnte, ferner Angaben über die mittlere Massendichte (mittl. Extinktion) und den Verteilungsfehler. Die Mittelwerte dieser drei Größen sind nach den Diagnoseklassen geordnet in der folgenden Tabelle wiedergegeben (Tab. VII).

Tab. VII, Kernfläche, mittl. Massendichte und Verteilungsfehler (S=Standardkerne)

	S	I	II	IIID L	IIID L-M	IIID M	IVA S	IVA CIS	V
Fläche in μm^2		168	192	217	217	225	230	188	224
mittl. Massendichte	19	17	20	22	23	20	24	20	25
Verteilungsfehler in %	12	8	11	11	11	11	14	9	17

Die Daten zeigen, daß die durchschnittliche Kernfläche von Pap. I bis IVA ansteigt, während die Kerne der Fälle von Carcinoma in situ wieder kleiner sind und den Werten der Klassen Pap. I und Pap. II entsprechen. Innerhalb der Gruppen IIID und IVA, also der gesamten CIN-Werte, erfolgt nur eine leichte Vergrößerung.
Die mittlere Extinktion zeigt in sehr schwacher Ausprägung eine vergleichbare Tendenz. Dasselbe gilt für den sogenannten Verteilungsfehler, der als Maß uneinheitlicher Chromatinstruktur dienen kann. Lediglich die Carcinoma in situ Fälle zeigen wieder eine homogenere Struktur als sie bei Dysplasien und Karzinomen gefunden wird.

3.9.1. Kernflächenmessungen

Die Untersuchung der Kernflächen (Abb.10) ergab einen deutlichen Gipfel um 150 μm^2 in den Gruppen Pap. I, II, IIID und IVA CIS. Dabei handelte es sich um die doppelte Fläche der als Standard gemessenen Intermediärzellkerne, die eine durchschnittliche Kerngröße von 71 ± 24 μm^2 aufwiesen. Abweichend davon zeigte das Summationshistogramm der Präparate mit schwerer Dysplasie (IVA S) eine gleichmäßige Streuung der Werte von 100-300 μm^2. In allen Gruppen wurde ein zweites wesentlich geringeres Häufigkeitsmaximum der Meßwerte bei 300 μm^2 beobachtet. Die Präparate mit leichter und mäßiger Dysplasie streuten mit

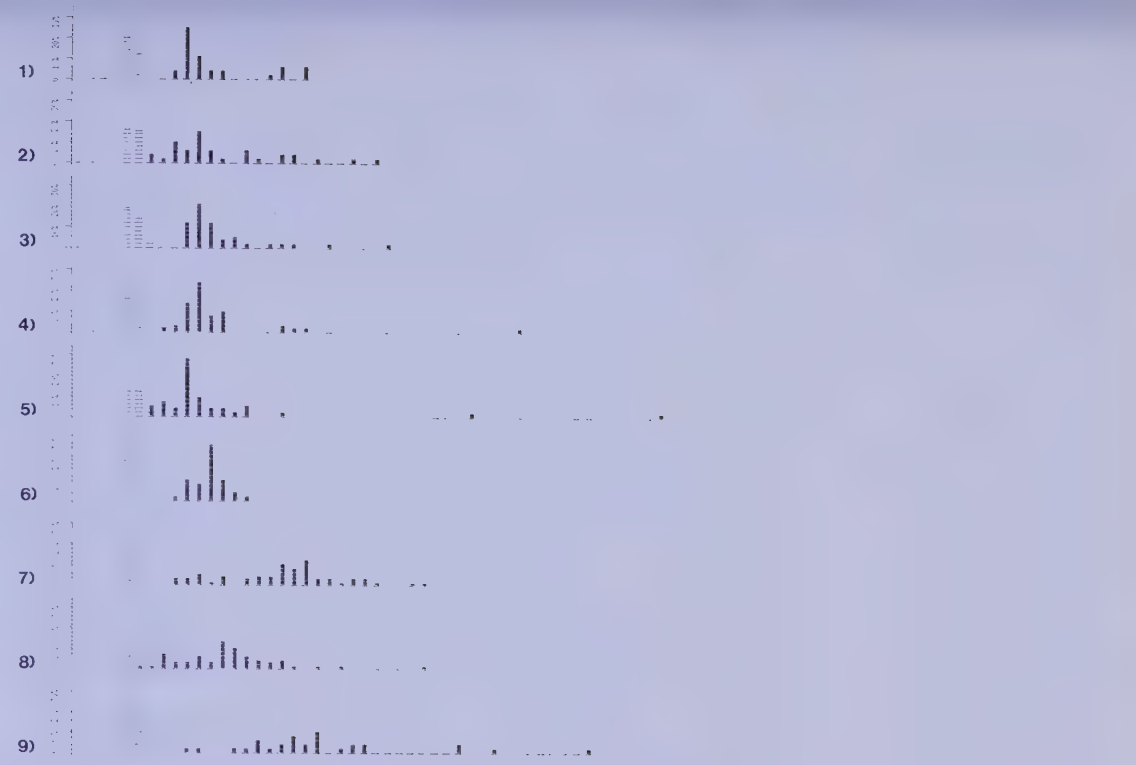


Abb. 9a, Pap. IVA CIS (Carcinoma in situ), Präparate 1-9

Abb. 9b, Pap. V (Carcinom), Präparat 1 und 2

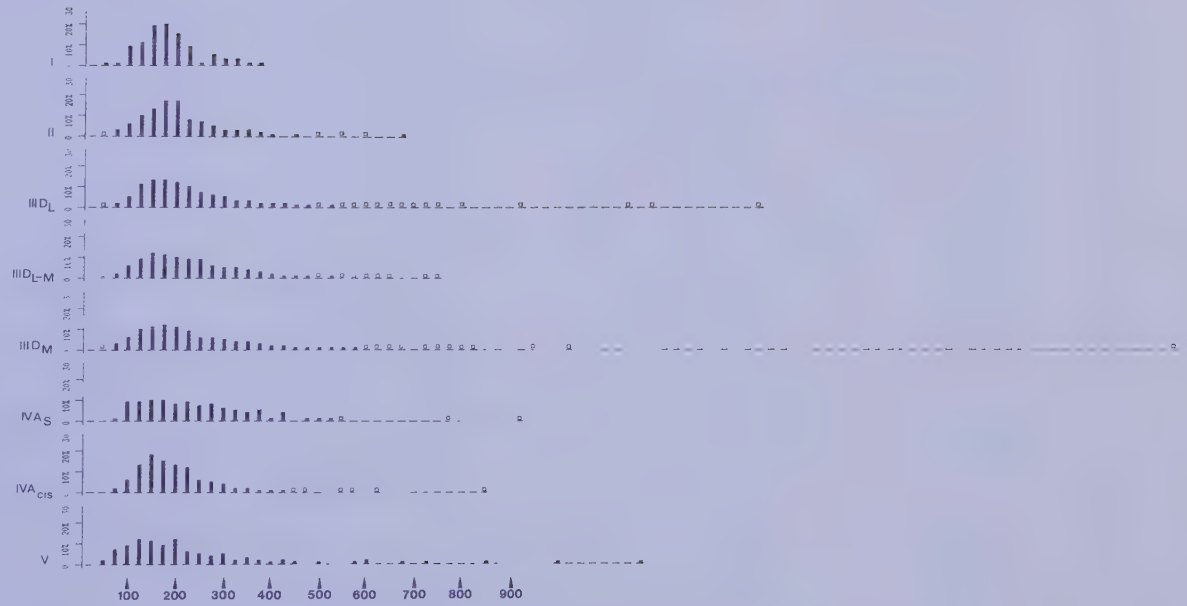


Abb. 10, Summationshistogramme der Flächenwerte aller Präparate der einzelnen Diagnosegruppen

wenigen Werten weit nach rechts. Bei den beiden als Karzinom diagnostizierten Fällen lagen sogar 7% der gemessenen Kernflächen über dem vierfachen Wert der als Standard untersuchten Intermediärzellen.
Betrachtet man die Summationshistogramme gemäß den DNS-Extinktionsmessungen in einer polyploiden, einer aneuploiden Gruppe und einer Gruppe ohne Maxima, so fällt eine Zunahme der mittleren Kernfläche und eine Zunahme der Meßwertstreuung von den polyploiden zu den aneuploiden Präparaten und denjenigen ohne deutliches Maximum auf. Bei Berücksichtigung der Einzelhistogramme liegen jedoch große Schwankungen innerhalb dieser drei Gruppen vor.

3.9.2. Auswertung der mittleren Massendichte (mittl. Extinktion)

Entsprechend der Untersuchung der Kernflächen wurden die Messungen der mittleren Massendichte analysiert. Die Histogramme zeigten alle ein asymmetrisches Verteilungsmuster mit Verlagerung zu höheren Werten. Eine deutliche Zunahme mittelgradig erhöhter Dichtewerte war nur bei den Präparaten mit schwerer Dysplasie und den als Karzinom diagnostizierten Fällen zu beobachten. Hier lag die mittlere Kerndichte bei 24±10 bzw. 25±11, im Vergleich zu 19±6 bei den als Standard gemessenen Intermediärzellkernen. Die übrigen Gruppen zeigten keine erheblichen Abweichungen.
Vergleicht man die Summationswerte der polyploiden mit denjenigen der aneuploiden Fälle, so fand sich bei der aneuploiden Gruppe ein deutlich höherer mittlerer Dichtewert als bei den polyploiden Fällen. Da jedoch innerhalb der einzelnen Gruppen erhebliche Abweichungen auftraten, ist auch die Massendichte kein zuverlässiger Parameter.
Um die Beziehung zwischen Kernfläche und mittlerer Massendichte zu überprüfen wurden die entsprechenden Wertepaare als Punktwolke abgebildet. Auf diese Weise sollte aufgeschlüsselt werden, ob sich zum Beispiel Präparate einer Diagnoseklasse mit aneuploidem DNS-Histogramm durch eine typische Verteilung von Kernfläche und mittlerer Massendichte von den übrigen abgrenzen lassen. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch zwischen den drei Verteilungsmustern der Gruppen IIID nicht festgestellt werden.

3.9.3. Betrachtungen über den Verteilungsfehler (DE)

Der Verteilungsfehler gibt Auskunft über die Abweichungen der einzelnen Meßpunkte voneinander und läßt somit auf die Homogenität eines Kernes schließen. Bei den als Standard gemessenen Intermediärzellkernen betrug er 12±8% (Tab. VII). Zur weiteren Analyse der einzelnen Gruppen wurde die relative Anzahl von Kernen mit einem Verteilungsfehler unter 4%, zwischen 4 und 20% (12±8%) und über 20% in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tab. VIII, Verteilungsfehler (DE)

	I	II	IIID L	IIID L-M	IIID M	IVA S	IVA CIS	V
DE 4%	24%	28%	17%	13%	16%	7%	20%	5%
DE=4-20%	73%	70%	68%	77%	71%	76%	73%	64%
DE 20%	3%	2%	15%	10%	13%	17%	7%	31%

Wie bei den Flächen- und Dichtewerten weichen auch hier wieder die Präparate der Gruppe mit schwerer Dysplasie und die beiden gesicherten Karzinome am deutlichsten von den übrigen ab. Erwartungsgemäß ist der Anteil der homogenen Kerne in den Gruppen Pap. I und Pap. II mit 24%, bzw. 28% am größten.

Faßt man die Untersuchungen von Kernfläche, der mittleren Massendichte und des Verteilungsfehlers zusammen, so ist bei Vergleich der Summationswerte in den einzelnen Gruppen eine deutliche Tendenz zu erkennen. Alle drei Größen zeigen mit zunehmendem Schweregrad der Epithelveränderung eine stärkere Abweichung von der Norm, besonders auffällig bei den Präparaten mit schwerer Dysplasie und den beiden gesicherten Karzinomen. Interessant sind die Fälle von Carcinoma in situ , die sowohl bei der Kernfläche, als auch bei der mittleren Massendichte und dem Verteilungsfehler nur geringfügig von den Werten der unauffälligen Präparate abweichen. Eine Erklärung dafür dürfte das ausschließliche Vorliegen von großzelligen Carcinomata in situ sein. Enttäuschend war die Betrachtung der Einzelpräparate, die innerhalb der Gruppen große Schwankungen zeigten. Somit konnte kein Zusammenhang zwischen diesen drei zusätzlich ausgewerteten Größen, der Diagnoseklasse, dem DNS-Gehalt und der Prognose des einzelnen Falles gefunden werden.

4. PRÄPARATE MIT HISTOLOGISCHEM BEFUND

Insgesamt lag zu 20 Präparaten ein histologischer Befund vor. In neun Fällen stimmten der zytologische und histologische Befund überein, elfmal kam es zu divergierenden Resultaten. In fünf weiteren Fällen (Tab.VIa,b "...") erfolgte die histologische Abklärung erst nach mehreren nur zytologisch untersuchten Abstrichkontrollen.

4.1. Präparate mit übereinstimmender zytologischer und histologischer Beurteilung (Tab.IXa)

Tab. IXa, Präparate mit übereinstimmendem zytologischem und histologischem Befund

PATIENTIN	ZYTOLOGISCHE UND HISTOLOGISCHE DIAGNOSE
1) 34 (Abb. 5b)	leichte Dysplasie
2) 35 (Abb. 5b)	leichte Dysplasie
3) 1 (Abb. 8)	schwere Dysplasie
4) 6 (Abb. 8)	schwere Dysplasie
5) 1 (Abb. 9a)	Carcinoma in situ
6) 3 (Abb. 9a)	Carcinoma in situ
7) 8 (Abb. 9a)	Carcinoma in situ
8) 10 (Abb. 9b)	mäßig-gering diff. Karzinom
9) 11 (Abb. 9b)	verhornendes Karzinom
10)"V 25"(Abb. 16)	leichte Dysplasie
11)"V 7"(Abb. 14)	mäß.-schwere Dysplasie

Bei den beiden Präparaten 34 und 35 der Abb.5b wurde die Diagnose einer leichten Dysplasie histologisch bestätigt. Trotz Messung von 49 bzw. 67 Kernen kam es nicht zur Ausbildung deutlicher Maxima. Im Gegensatz dazu wies das erste Präparat der Verlaufsbeobachtung 25 (Abb.16), zytologisch ebenfalls als leichte Dysplasie eingestuft, Maxima bei 2c und 4c auf. Nach zwei weiteren Kontrollabstrichen ergab auch die histologische Untersuchung des Falles eine leichte Dysplasie.
Bei den Fällen 1 und 6 der Abb.8, wurde auch histologisch eine schwere Dysplasie diagnostiziert. In dem Fall 1 konnten jedoch nur 19 abnorme Kerne zytophotometrisch gemessen werden, wodurch die Beurteilung eingeschränkt ist. Das Präparat 6 weist eine gleichmäßige Streuung der Meßwerte auf, mit einem aneuploiden Häufigkeitsmaximum bei 10c und

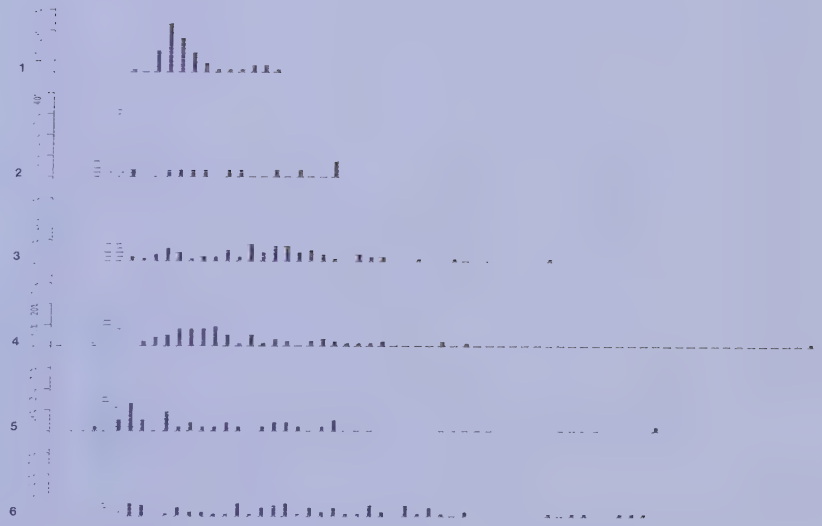
entspricht somit den Kriterien einer obligaten Präkanzerose.
Auch die Präparate der Verlaufsbeobachtung 7 (Abb.14),zuletzt zytologisch und histologisch als mäßig bis schwere Dysplasie eingestuft, zeigten eine gleichmäßig breite Streuung der Werte bis in den Bereich um 10c.
In den drei Fällen 1, 3 und 8 der Abb.9a wurde durch die histologische Untersuchung die zytologische Diagnose eines Carcinoma in situ bestätigt. Bei allen Präparaten konnte nur eine geringe Streuung beobachtet werden. Die Präparate 1 und 3 wiesen außerdem ein deutliches Häufigkeitsmaximum bei 4c auf. Das Präparat 8 zeigte demgegenüber ein deutliches Häufigkeitsmaximum im hypertetraploiden Bereich bei 5c.
Die beiden von uns untersuchten und histologisch bestätigten Karzinome 1 und 2 der Abb.9b zeigten Häufigkeitsmaxima um 4c, jedoch keine aneuploiden Gipfel und nur in einem Fall eine breite Streuung nach rechts. Eine Differenzierung zwischen Präkanzerose und Karzinom war somit nicht möglich.

4.2. Präparate mit divergierender zytologischer und histologischer Beurteilung (Abb.11, Tab.IXb)

Tab.IXb, Präparate mit divergierender zytologischer und histologischer Beurteilung

PATIENTIN	ZYT.DIAGNOSE	HIST.DIAGNOSE
Zytologische Überbewertung:		
1) G.G-S.,37J.	IVA M-S	keine Epithelveränderungen
2) F.D.,39J.	IVA CIS	Hyper- und Parakeratose
3) M.B.,31J.	IVA M-S	Erosion
4) G.W.,31J.	IVA M-S	keine Epithelveränderung
5)" R.G.,38J."	IIID L-M	cystische Zervixschleimhaut
6)" M.K.,33J."	IVA S	entzündliche Metaplasie
7) I.Sch.,67J.	IVA CIS	mäßige Dysplasie
8) I.G.,40J.	IVA CIS	einfache-mäßige Dysplasie, Ovarialkarzinom
9) I.S.,45J.	IVA CIS	mäßige-schwere Dysplasie
10) M.V.,71J.	V	mäßige Dysplasie
11) K.W.,55J.	V	schwere Dysplasie
Zytologische Unterbewertung:		
12) L.K.,44J.	IIID L-M	mäßige Dysplasie
13) Ch.S.,31J.	IIID L-M	schwere Dysplasie
14)" M.F.,46J."	IIID M	Carcinoma in situ

Bei den vier Präparaten 1, 2, 3 und 4 ergab die histologische Abklärung im Gegensatz zum zytologischen Befund keinen Anhalt für eine präkanzeröse Veränderung. Auffällig ist die Abweichung der DNS-Histogramme dieser Abstriche von den übrigen der Gruppe Pap.II (Abb.4).
Bei Präparat 1, zytologisch als mäßige bis schwere Dysplasie diagnostiziert, ist ein deutlicher Gipfel bei 4c zu erkennen, was mit einer gesteigerten Regeneration durch die histologisch festgestellte Erosion erklärt werden könnte. 12% aller Meßwerte liegen jedoch um 8c und dies ist nicht mehr als entzündliche Reaktion zu deuten, sondern entspricht einer Polyploidisierung. Bei dem Präparat 2, das zytologisch ein Carcinoma in situ ergab, zeigten die nur 11 meßbaren Kerne eine gleichmäßige Verteilung zwischen 2c und 8c. Histologisch wurde jedoch nur eine Hyper- und Parakeratose des Epithels diagnostiziert. Die Präparate 3 und 4 wurden zytologisch als mäßige bis schwere Dysplasie eingestuft. Das Erste zeigte eine Häufung der Meßwerte im 4c- und 8c-Bereich mit einer erheblichen Streuung bis zu 16c, bei dem Zweiten fand sich ein deutliches Maximum der Werte bei, bzw. oberhalb von 4c, sowie eine Streuung in höhere Ploidiestufen bis über 24c. In den Fällen 5 und 6, zytologisch eine leichte bis mäßige und eine schwere Dysplasie, ergab die histologische Abklärung nach weiteren zytologischen Kontrollen einen negativen Befund. Dies steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen der zytophotometrischen Messungen. Die Präparate werden ausführlich im Rahmen der Verlaufsbeobachtungen besprochen, da von den Patientinnen mehrere Abstriche zur Untersuchung vorlagen (Verlauf 24, 3, 8 und 18).
In fünf weiteren Fällen ergab die histologische Untersuchung zwar Veränderungen, diese waren jedoch weniger ausgeprägt als zytologisch angenommen. Es handelte sich dabei um die drei Carcinomata in situ 7, 8 und 9, die histologisch nur eine mäßige, eine einfache bis mäßige bzw. eine mäßige bis schwere Dysplasie ergaben und um die zwei zytologisch als Karzinom beurteilten Präparate 10 und 11, bei denen es sich um eine mäßige und um eine schwere Dysplasie handelte.
Bei der Patientin mit dem zytophotometrisch untersuchten Abstrich 5 war zytologisch bei dem vorhergehenden Präparat Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms geäußert worden. Bei der histologischen Abklärung der Diagnose durch Konisation fand sich kein Anhalt für Malignität. Vier Jahre später wurde der hier ausgewertete Abstrich 7 zytologisch als Carcinoma in situ bewertet. Die histologische Untersuchung des Op.-Präparates nach Hysterektomie ergab eine mäßiggradige Dysplasie. Das DNS-Histogramm zeigte in diesem Fall Werte zwischen 4c und 14c mit einem Maximum bei 6c. Einzelmessungen lagen bei 18c, 21c und 42c. Das Verteilungsmuster der Meßwerte wich deutlich von den DNS-Histogrammen der übrigen von uns gemessenen Carcinomata in situ ab, die Häufigkeitsmaxima um 4c und eine geringe Streuung zeigten (Abb.9a). Das Präparat wies aber auch kaum Übereinstimmung mit anderen Präparaten aus der Gruppe der mäßigen Dysplasien auf. Die Persistenz der Epithelveränderung trotz Konisation und das zytophotometrische Ergebnis dürften hier Hinweis auf das Vorliegen einer obligaten Präkanzerose sein. Bei dem Präparat 8 lagen 20% der Werte um 4c und 80% um 8c. Bei der Hysterektomie dieser Patientin fand sich unerwartet ein mesonephritisches Carcinom des linken Ovar. Es ist nicht



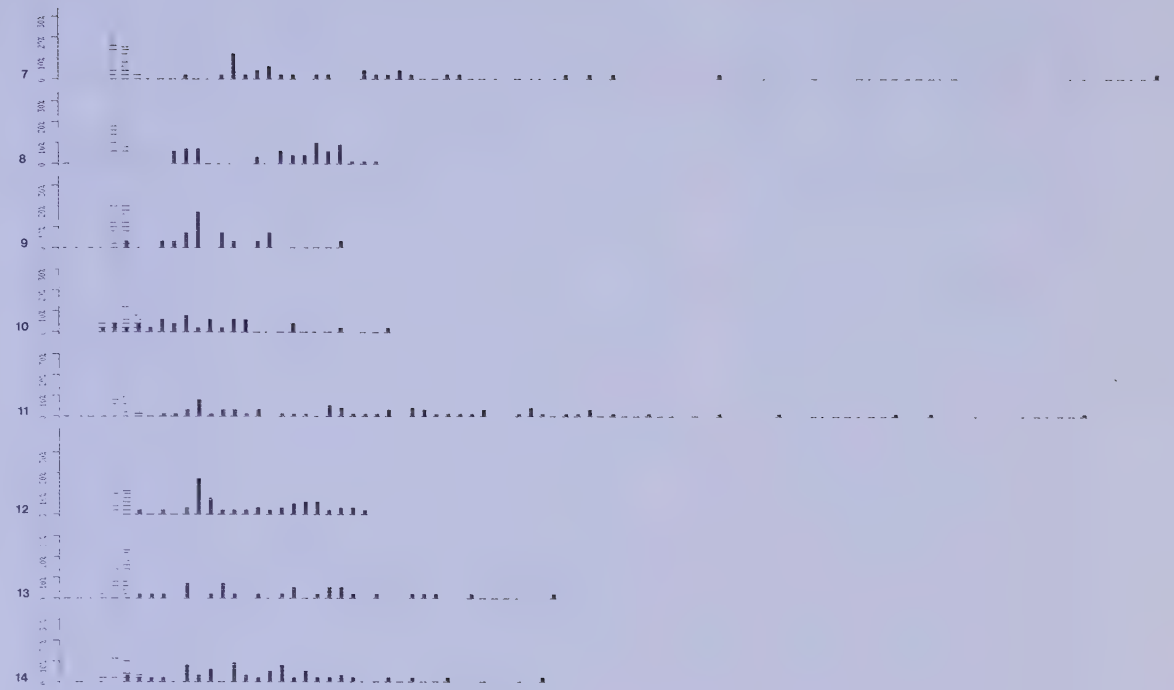


Abb. 11, Präparate mit divergierender zytologischer und histologischer Beurteilung

auszuschließen, daß einige der morphologisch auffälligen Zellen auch von dieser Lokalisation stammten und zur zytologischen Diagnose eines Carcinoma in situ führten. Das DNS-Histogramm des Präparates 9 zeigte die meisten Meßwerte zwischen 4c und 8c mit einem Häufigkeitsmaximum um 4c. Dieses Verteilungsmuster entspricht dem mehrerer von uns gemessenen Carcinomata in situ, wird aber auch bei allen anderen Gruppen der Dysplasie gefunden. Somit kann die zytophotometrische Messung nicht zur Klärung dieses Falles beitragen. Das zytologisch als Pap.V beurteilte Präparat 10, mußte beim Nachmustern als mäßige Dysplasie eingestuft werden. Die meisten DNS-Meßwerte dieses Abstrichs lagen zwischen 2c und 6c, somit lag kein als tumortypisch beschriebenes Verteilungsmuster, wie aneuploide Maxima oder breite Streuung nach rechts vor. Dies traf jedoch für das Präparat 11 zu. Hier streuten die DNS-Werte weit nach rechts und zeigten ein aneuploides Verteilungsmuster. Innerhalb der Gruppe der schweren Dysplasie zeigte dieses Präparat die größten Abweichungen. Die Untersuchung ließ somit eine Übereinstimmung zwischen zytomorphologischem und zytophotometrischem Befund, nicht aber mit dem histologischen Befund erkennen.
Bei den zwei Präparaten 12 und 13 handelte es sich um eine zytologische Unterbewertung der histologisch vorhandenen Epithelveränderungen. Den zytologischen Diagnosen einer leichten bis mäßigen Dysplasie stehen die histologischen Befunde einer mäßigen und einer schweren Dysplasie gegenüber. Bei dem Abstrich 12 lag nur ein geringfügiger Unterschied zwischen zytologischer und histologischer Diagnose vor. Das DNS-Histogramm zeigte Werte zwischen 4c und 10c mit einem Häufigkeitsmaximum oberhalb von 4c und einem weiteren weniger ausgeprägten Maximum um 8c. Das Präparat 13 zeigte beim Nachmustern Zellen, die zu der Diagnose einer schweren Dysplasie führten. Somit besteht kein echter Unterschied zwischen zytologischer und histologischer Diagnose. Das DNS-Histogramm wies eine breite Streuung der Meßwerte zwischen 2c und 16c auf. Diese Verteilung der Meßwerte konnte in allen Diagnoseklassen der Gruppe Pap. III D gefunden werden und erlaubte zytophotometrisch keine eindeutige Zuordnung. Im Fall 14 erfolgte die histologische Abklärung 3 Monate nach dem zuletzt zytophotometrisch gemessenen Präparat. Die Diagnose eines Carcinoma in situ steht nicht unbedingt im Widerspruch mit der breiten Streuung der Werte im DNS-Histogramm.

Als Zwischenbilanz kann hinsichtlich dieser Gruppe divergierender Beurteilungen folgendes gesagt werden: Ein Fall (8) muß ausgeklammert werden, da möglicherweise Tumorzellen einer Ovarialkarzinose bei der zytologischen Beurteilung eine Rolle gespielt haben könnten. Die extremsten DNS-Histogramme (7 und 11) entsprechen der zytologischen Beurteilung als Carcinoma in situ, bzw. Karzinom, nicht jedoch den histologischen Diagnosen einer mäßigen bzw. schweren Dysplasie. Ähnliches gilt für vier der histologisch negativen Fälle (3, 4, 5 und 6). Die restlichen 7 Fälle (1,2,8-10,12,13) sind zytophotometrisch nicht eindeutig zu beurteilen.

5. VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Von 25 Patientinnen konnten mehrere, zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommene Abstriche zytophotometrisch untersucht werden (Tab.X). Die Verlaufsbeobachtungen umfaßten je einmal acht, fünf und vier Präparate. Neunmal standen drei Abstriche und in 13 Fällen nur zwei Präparate zur Verfügung. Die Verlaufsbeobachtungen erstreckten sich über einen Zeitraum von zwei Monaten bis zu vier Jahren fünf Monaten. Im Folgenden werden die Fälle nach dem DNS-Verteilungsmuster und der Anzahl der Präparate geordnet besprochen, zunächst diejenigen mit mehr als zwei Abstrichen, die polyploide Häufigkeitsmaxima zeigten, gefolgt von den Fällen mit aneuploidem Verteilungsmuster. Die Verlaufsbeobachtungen mit nur zwei Präparaten werden anschließend in gleicher Reihenfolge beschrieben.

5.1. DREI BIS ACHT ABSTRICHTERMINE (12 Fälle)

VERLAUF 1 (Abb. 12)

Die umfangreichste Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von 3 Jahren und 8 Monaten konnte von der Patientin M.W., 29J., gemacht werden. Für die zytophotometrischen Messungen standen acht Abstrichpräparate zur Verfügung, die zytologisch als mäßige Dysplasie, als Pap. II, zweimal als Carcinoma in situ, als Pap. I, und die drei letzten Präparate als mäßige Dysplasie diagnostiziert worden waren. Die Abstriche 3, 4 und 5 wurden während der Zeit einer Schwangerschaft entnommen. Im Gegensatz zu der Vielzahl an verschiedenen zytologischen Diagnosen ließ das DNS-Verteilungsmuster bei allen Präparaten eine weitgehende Konstanz erkennen. Einzige Ausnahme ist der zweite Abstrich, bei dem die Meßwerte der nur 4 zytomorphologisch auffälligen Zellen um 3c und 4c lagen. Die geringe Zahl an Einzelmessungen dürfte in diesem Fall auf eine ungenügende Zellentnahme zurückzuführen sein, da in den übrigen Abstrichen zwischen 19 und 67 Zellen gemessen werden konnten. Bei allen anderen Präparaten fiel ein Maximum um 4c auf, vereinzelt streuten Werte bis 16c. Außer den hier vorliegenden Abstrichen ist bekannt, daß alle weiteren zytologischen Kontrollen der Patientin negativ blieben. Vergleicht man die DNS-Histogramme der beiden als Carcinoma in situ diagnostizierten und während der Schwangerschaft entnommenen Präparate mit denjenigen unserer drei gesicherten Carcinomata in situ (Abb.9a, Präp. 1, 3 und 8), so ist mit Ausnahme von 8 eine deutliche Übereinstimmung zu erkennen. Die Epithelveränderungen ließen sich also auch mit Hilfe der zytophotometrischen Untersuchung nicht sicher abgrenzen.

Tab.X, Verlaufsbeobachtungen

PATIENTIN	ZYT. DIAGNOSE	HIST. DIAGNOSE	BEOB.ZEIT
1 M.W.,29J.	IIID M, II, IVA CIS, IVA CIS, I, IIID M, IIID M, IIID M		3J. 8Mo. (Abb. 12)
2 B.K-T.,34J.	IIID L, IIID L, IIID L (II, IIID M, IIID M)		9Mo.(12Mo.) (Abb. 13)
3 G.W.,31J.	"IVA M-S",IIID L-M, (IIID L-M), IIID L-M (IIID L-M, IIID L-M, IIID M, II)	"kein Anhalt für Malignität"	4J.5Mo. (Abb. 13)
4 G.L.,72J.	III, IIID M, II, (III, II)		6Mo.(3J.) (Abb. 13)
5 H.B.,45J.	IIID L, IIID L, (IIID L), IIID L		8Mo. (Abb. 13)
6 H.H.,42J.	IIID L-M, IIID L-M, IIID L-M, (IIID L-M)		6Mo.(10Mo.) (Abb. 13)
7 I.H.,25J.	IIID L-M, IIID L-M, IIID L-M,"(IVA M-S)"	"gest. atypisches Epithel,Übergang in Ca in situ"	6Mo.(9Mo.) (Abb. 14)
8 R.G.,38J.	IIID L, IIID L, I, (IIID L),IIID L-M,(II IIID L-M,"IIID L-M")	"cyst. Zervix-schleimhaut"	2J.6Mo. (5J.8Mo.) (Abb. 14)
9 H.L.,50J.	IIID M, IVA CIS, II, (II)		13Mo.(2J.) (Abb. 14)
10 M.F.,46J.	IIID M, (IIID M), IIID M, IIID M, (IIID M,"IIID M", I'	"herdförmiges Ca in situ"	18Mo.(2J.) (Abb. 14)
11 B.T.,56J.	!IIID M,("IVA S",IIID L) !"IIID L", (V, IVA S, !IVA S, IVA S, IIID L), !IIID L , (IIID L, !IIID L, II, III, !6x IIID M, IIID L, !IIID M, IIID M)	!-"leichte Dyspl." !-"leichte Dyspl."	3J.1Mo. (Abb. 14)
12 K.W.,55J.	!"IIID L", (IIID L), IIID L, IIID M,"V", IVA M-S	!-"leichte Dyspl." !-"schwere Dyspl."	2J.6Mo. (Abb. 14)

( ), zytophotometrisch nicht untersucht
" ", Zuordnung des histologischen Befundes

Tab.X, Verlaufsbeobachtungen (Fortsetzung)

PATIENTIN	ZYT. DIAGNOSE	HIST. DIAGNOSE	BEOB. ZEIT
13 B.T.,30J.	IVA CIS,"IVA CIS"	"Ca in situ"	2Mo. (Abb. 15)
14 A.W.,31J.	IIID L, IIID L		2Mo. (Abb. 15)
15 P.B.,21J.	IIID L, IIID L, (II)		4Mo.(7Mo.) (Abb. 15)
16 U.S.,56J.	IIID L,(IIID L, IIID L), IIID L, (II, I)		1J.5Mo. (2J.3Mo.) (Abb. 15)
17 J.G.,31J.	IIID L, IIID L		1J.8Mo. (Abb. 15)
18 M.K.,33J.	(V,"IVB"), IIID M, IIID M, (IIID M, IIID M,"IVA S")	-"herdförmige Plattenepithel- metaplasie" -entz. Metaplasie d. Plattenepith.	(10Mo.) 2Mo. (2J.5Mo.) (Abb. 15)
19 U.G.,30J.	IIID M, IIID M, (I, I)		3Mo.(10Mo.) (Abb. 16)
20 S.S.,33J.	IIID M, IIID M, (IVA M-S)		3Mo.(6Mo.) (Abb. 16)
21 G.F.,38J.	IIID L, IIID L, (I)		6Mo.(9Mo.) (Abb. 16)
22 H.K.,33J.	IIID M, IIID M,		2Mo. (Abb. 16)
23 S.H.,20J.	IIID L, IIID L		5Mo. (Abb. 16)
24 M.B.,31J.	IIID M, IVA M-S	flächenh.Erosion kein atyp.Epithel	3Mo. (Abb. 16)
25 M.H.,64J.	IIID L, IIID L, ("IIID L")	"leichte Dyspl."	5Mo.(9Mo.) (Abb. 16)

( ), zytophotometrisch nicht untersucht
" ", Zuordnung des histologischen Befundes

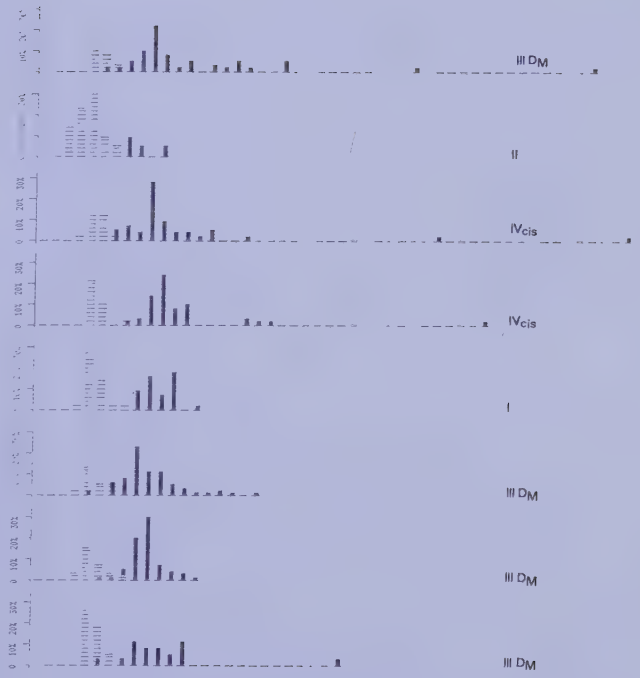


Abb. 12, Verlaufsbeobachtung 1

VERLAUF 2 (Abb. 13)

Über einen Zeitraum von 9 Monaten standen von der Patientin B.K-T., 34J., drei als leichte Dysplasie eingestufte Präparate zur Messung zur Verfügung. Entsprechend der gleichbleibenden zytologischen Diagnose, konnte auch zytophotometrisch zwischen den einzelnen Präparaten kein Unterschied festgestellt werden. Sie zeigten einheitlich eine Häufung der Meßwerte bei 4c und eine geringe Streuung bis 8c. Drei weitere Abstriche, die nicht mehr gemessen werden konnten, wurden zytologisch einmal als Pap.II und zweimal als mäßige Dysplasie eingestuft. Bei dieser Patientin wurden Zellveränderungen im Sinne einer Koilocytose gefunden. Die zytophotometrischen Ergebnisse und die Regression der Epithelveränderungen könnten ein Hinweis darauf sein, daß es sich um die Reaktion auf eine benigne Virusinfektion handelte (s.S.8).

VERLAUF 3 (Abb. 13)

Von der Patientin G.W., 31J., konnten drei Präparate über einen Zeitraum von 4 Jahren und 5 Monaten untersucht werden. Sie wurden zytologisch als mäßige bis schwere Dysplasie und zweimal als leichte bis mäßige Dysplasie eingestuft. Nach der ersten Untersuchung erfolgte eine Konisation. Der zweite Abstrich wurde nach 3 Jahren und acht Monaten entnommen. Bei allen Präparaten konnte eine Häufung der DNS-Meßwerte bei 4c festgestellt werden. Der erste Abstrich wies jedoch eine ausgeprägte Streuung zwischen 4c und 16c auf. Ein Wert fand sich sogar bei 26c. Das zweite und dritte Präparat lassen eine geringere Streuung erkennen. Die histologische Abklärung des ersten zytologisch als mäßig bis schwere Dysplasie eingestuften Präparates mit auffallender Streuung der Meßwerte, ergab lediglich eine Entzündung, also keinen positiven Befund. Die Häufung der Meßwerte um 4c dürfte auch im zweiten und dritten Präparat am wahrscheinlichsten durch das Vorliegen einer Entzündung zu erklären sein.
Weitere zytologische Kontrollen in den folgenden drei Jahren ergaben zweimal den Befund einer leichten bis mäßigen Dysplasie, einmal einer mäßigen Dysplasie. Der letzte untersuchte Abstrich wurde als Pap. II eingestuft.

VERLAUF 4 (Abb. 13)

Von der Patientin G.L.,72J., kamen über einen Zeitraum von sechs Monaten drei Abstriche zur Untersuchung. Im ersten Präparat fanden sich große nackte Kerne, die zur zytologischen Diagnose Pap.III führten. Sowohl dieses, als auch das zweite, nach einer lokalen Östrogenbehandlung entnommene und zytomorphologisch als mäßige Dysplasie eingestufte Präparat, zeigten zytophotometrisch ein Maximum im

4c-Bereich, einige Werte um 8c und ganz vereinzelt Messungen um 16c. Bei dem dritten Abstrich, der 6 Monate nach dem ersten angefertigt wurde, handelte es sich zytomorphologisch um ein völlig atrophisches Zellbild und demzufolge fanden sich nur 15 zur Messung geeignete Kerne. Die Streuung der Meßwerte war geringer als bei den ersten beiden Präparaten und lag mit den höchsten Werten im 8c-Bereich. Zytologisch wurde dieser Abstrich als Pap.II eingestuft. Ob dies eine echte Regression darstellt, ist bei der geringen Zahl an Messungen nicht sicher zu beurteilen. Zwei weitere nur zytologisch untersuchte Abstriche wurden als Pap. III und als Pap. II eingestuft.

VERLAUF 5 (Abb. 13)

Trotz der nur geringen Beobachtungszeit von 8 Monaten, zeigten die drei Präparate der Patientin H.B., 45J., die größten Schwankungen aller Meßwerte der hier untersuchten Verläufe, bei gleichbleibender zytologischer Diagnose einer leichten Dysplasie. Die ersten beiden Präparate wiesen fast identische DNS-Histogramme auf, mit einem Häufigkeitsmaximum bei 4c und einem geringen Anteil der Meßwerte bei 8c. Morphologisch lagen aber dieser gleichen Verteilung der Extinktionswerte völlig unterschiedliche Zellpopulationen zugrunde. Einmal handelte es sich um große Kerne mit lockerer Chromatinstruktur und zum anderen um kleine, chromatindichte Kerne. Das DNS-Histogramm des dritten Abstrichs zeigte nur noch wenige Werte um 4c und ein Häufigkeitsmaximum oberhalb von 8c. Morphologisch fanden sich noch größere Kerne als im ersten Präparat. Diese innerhalb kurzer Zeit stark variierenden Befunde lassen vermuten, daß bei der Patientin mehrere dysplastische Bezirke vorliegen, die bei den Abstrichentnahmen nicht völlig erfaßt wurden.

VERLAUF 6 (Abb. 13)

Die drei Abstriche der Patientin H.H., 42J., zytologisch als leichte bis mäßige Dysplasie eingestuft, wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Die DNS-Meßwerte streuten in allen Fällen bis 16c, beim ersten und dritten Abstrich auch vereinzelt in höhere Bereiche. In den beiden ersten Präparaten fielen die sehr geringen oder fehlenden Meßwerte um 4c auf, während bei 8c ein deutliches Maximum ausgeprägt war. Das dritte Präparat zeigte darüber hinaus eine Anzahl von Messungen um 4c, bzw. zwischen 4c und 8c. Ein viertes Präparat, das nicht zytophotometrisch ausgewertet wurde, bestätigte nach weiteren 4 Monaten wiederum die zytologische Diagnose einer leichten bis mäßigen Dysplasie.

VERLAUF 7 (Abb. 14)

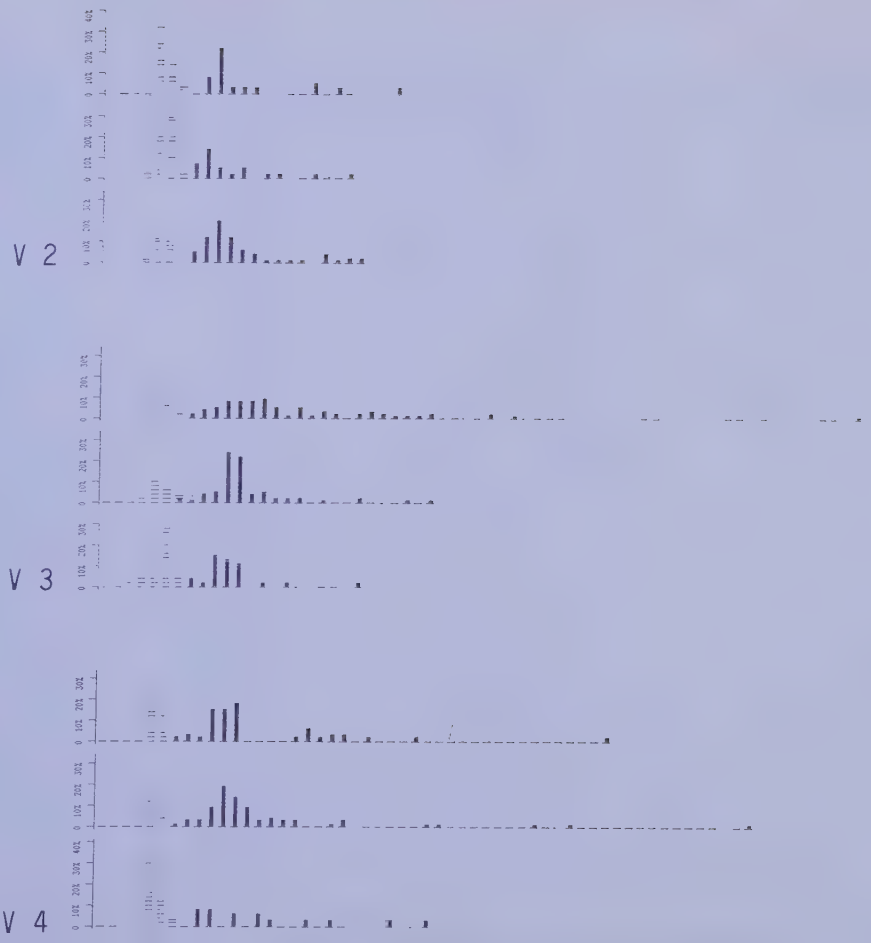
Von der Patientin I.H., 25J., konnten über einen Zeitraum von 6 Monaten drei Präparate untersucht werden. Zytophotometrisch war bei den zytologisch als leichte bis mäßige Dysplasie eingestuften Präparaten trotz einer großen Anzahl von durchschnittlich 62 Einzelmessungen keine deutlichen Gipfel zu erkennen. Die Werte streuten im ersten Abstrich kontinuierlich von 2c bis 16c, im zweiten bis 19c und im dritten bis 12c. Eine geringe Häufung der Meßwerte zwischen 8c und 10c war im zweiten Abstrich erkennbar. Ein viertes, zytophotometrisch nicht ausgewertetes Präparat, 9 Monate nach dem ersten entnommen, wurde zytologisch als mäßige bis schwere Dysplasie eingestuft. Die histologische Abklärung des Befundes ergab eine schwere Dysplasie mit Übergang in ein Carcinoma in situ. In diesem Fall wies die starke Streuung der DNS-Werte bereits neun Monate vor der morphologischen Diagnosestellung auf eine schwere Epithelveränderung hin.

VERLAUF 8 (Abb. 14)

Die ersten beiden Abstriche der Patientin R.G., 38J., ergaben zytologisch eine leichte Dysplasie. Zytophotometrisch zeigten beide ein Maximum der Meßwerte bei 4c. Die Häufung von 8c-Werten war im ersten Präparat ausgeprägter als im zweiten. Außerdem streuten die Werte im ersten Abstrich bis 16c. Im dritten Präparat, als Pap.I eingestuft, fanden sich beim Nachmustern jedoch auch abnorme Kerne, die mit den meisten Meßwerten zwischen 2c und 4c lagen. Auch das vierte Präparat, zytologisch als leichte bis mäßige Dysplasie diagnostiziert, das drei Jahre nach dem ersten Abstrich angefertigt wurde, zeigte einen großen Anteil der Messungen zwischen 2c und 4c, streute jedoch im Unterschied zum dritten Präparat kontinuierlich bis 10c mit einem Einzelwert bei 16c. Drei nur zytologisch untersuchte Abstriche ergaben die Befunde eines Pap. II und zweimal einer leichten bis mäßigen Dysplasie. Eine Bewertung der vorliegenden Histogramme ist unsicher. Zunächst scheint eine Regression der Epithelveränderung vorzuliegen, die sich nicht durch die zytologische Untersuchung der Präparate, jedoch durch die histologische Klärung, die den Befund einer cystisch veränderten Zervixschleimhaut ergab, bestätigen läßt.

VERLAUF 9 (Abb. 14)

Die drei Abstriche der Patientin H.L., 50J., ergaben über einen Zeitraum von 13 Monaten die zytologischen Diagnosen mäßige Dysplasie, Carcinoma in situ und Pap.II. Ein nur zytologisch untersuchter Abstrich ergab nach einem Jahr wiederholt einen Pap.II. Zytophotometrisch ähnelten sich die ersten beiden Abstriche sehr, mit einem angedeuteten


V 2
V 3
V 4

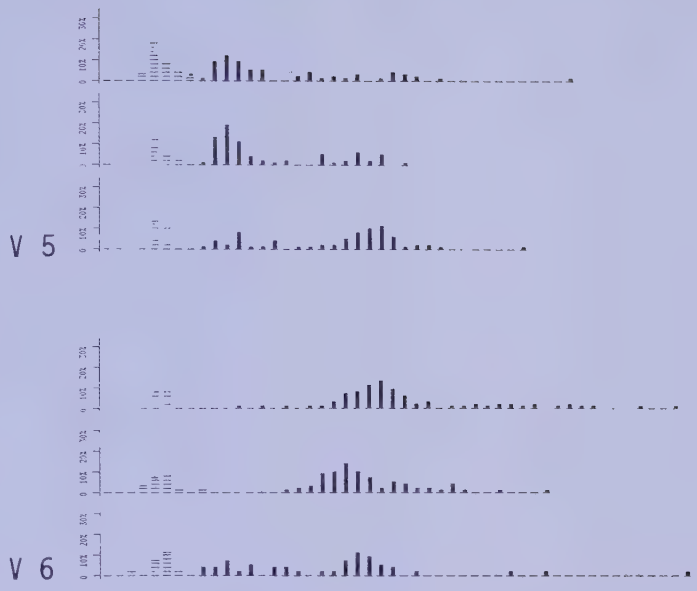


Abb. 13, Verlaufsbeobachtungen 2-6

Häufigkeitsmaximum bei 8c und einer Streuung bis 16c. Im dritten Präparat, das nach einer lokalen Östrogenbehandlung entnommen wurde, konnten nur noch acht abnorme Zellen gefunden werden, die mit ihren Meßwerten bei 4c lagen. Die Rückbildung der Epithelveränderung nach zwei zytologisch und zytophotometrisch deutlich pathologischen Befunden, ist durch die Östrogenbehandlung alleine nicht zu erklären. Eine ungenügende Abstrichentnahme muß in Betracht gezogen werden. Die Meßwerte der ersten beiden Präparate dürften auch nicht von nur atrophisch veränderten Zellen stammen. Sachs und Schäfer (1973) fanden bei zytophotometrischen Untersuchungen an atrophischen Abstrichen vielmehr eine Reduktion der Extinktionswerte im Vergleich zu normalen Abstrichen.

VERLAUF 10 (Abb. 14)

Innerhalb von 18 Monaten wurden von der Patientin M.F., 46J., drei Abstriche entnommen, die alle zytologisch eine mäßige Dysplasie ergaben. Bei den Präparaten konnte eine kontinuierliche Streuung von 2c bis 10c beobachtet werden. Im ersten und dritten Abstrich wurden Einzelwerte bis 16c gemessen. Die histologische Abklärung des Befundes ergab ein herdförmiges Carcinoma in situ, somit stimmen zytophotometrischer und histologischer Befund überein.

VERLAUF 11 (Abb. 14)

Zytologisch war der erste Abstrich der Patientin B.T., 56J., als mäßige Dysplasie diagnostiziert worden. Zytophotometrisch zeigte dieses Präparat eine breite Streuung mit einem geringen Gipfel um 8c. Eine kleine Anhäufung der Meßwerte fand sich ferner bei 16c. Vereinzelte Werte streuten bis 24c. Die nächsten beiden Abstriche, die uns nicht zur zytophotometrischen Messung vorlagen, ergaben zytologisch zunächst einen Pap. IV, der Anlaß zu einer Hysterektomie war und nachfolgend eine leichte Dysplasie. Auch die histologische Untersuchung des Operationspräparates wies nur Epithelveränderungen im Sinn einer leichten Dysplasie auf. Das Extinktionshistogramm des zweiten von uns zytophotometrisch untersuchten Präparates, zytologisch eine leichte Dysplasie, was durch eine PE wiederum histologisch bestätigt wurde, unterschied sich von dem ersten nur geringfügig durch die noch weitere Streuung bis 32c und eine nur sehr geringe Anzahl der Meßwerte zwischen 4c und 8c. Der dritte Abstrich, der 3 Jahre und 1 Monat nach dem ersten angefertigt wurde und ebenfalls zytologisch eine leichte Dysplasie ergab, zeigte ein deutliches Maximum der Meßwerte bei 8c und eine geringe Streuung über 16c. Dies entspricht zytophotometrisch am ehesten einer Polyploidisierung. In diesem Fall konnte trotz wiederholter operativer Eingriffe eine Persistenz der Epithelveränderung beobachtet werden.

VERLAUF 12 (Abb. 14)

Bei der Patientin K.W., 55J., konnte der Verlauf anhand von fünf Abstrichpräparaten über einen Zeitraum von 2 Jahren und 6 Monaten verfolgt werden. Zytologisch waren die Abstriche dreimal als leichte Dysplasie, als mäßige Dysplasie, als Karzinom und als mäßige bis schwere Dysplasie eingestuft worden. Zwischen dem zweiten und dritten Abstrich erfolgte eine Hysterektomie. Bei der histologischen Untersuchung des Operationspräparates fand sich eine leichte Dysplasie im Bereich der chronisch entzündlichen Epidermisierungszone einer Ektopie. Zytophotometrisch konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Präparaten vor und den beiden nach der Hysterektomie festgestellt werden. Die Werte streuten breit um 4c und 8c bis in den Bereich von 32c und im vierten Abstrich sogar bis 40c. Häufigkeitsmaxima fanden sich andeutungsweise in den ersten beiden Präparaten bei 4c und 8c. Das dritte und vierte Präparat wiesen erste Werte bei 6c auf. Der vierte Abstrich der 18 Monate nach dem ersten entstanden war, wurde zytologisch als Pap. V diagnostiziert und war Anlaß erneut eine Probeexcision zu entnehmen. Die histologische Untersuchung ergab ausgeprägte degenerative und dysplastische Epithelveränderungen. Im DNS-Extinktionshistogramm des fünften Präparates sind die Häufigkeitsmaxima bei 4c und 8c deutlicher zu erkennen, die Werte streuten auch hier vereinzelt bis 32c. Bei dieser Patientin wies die zytophotometrische Untersuchung bereits 18 Monate vor der zytomorphologischen Diagnose auf eine schwere Epithelveränderung hin. Wie im vorangehenden Verlauf lag auch in diesem Fall trotz operativer Eingriffe eine Persistenz der Epithelveränderung vor.

5.2. ZWEI ABSTRICHTERMINE (13 Fälle)

VERLAUF 13 (Abb. 15)

Zytologisch wurde bei der Patientin B.T., 30J., zweimal im Abstand von zwei Monaten ein Carcinoma in situ diagnostiziert. Die histologische Untersuchung bestätigte den Befund. Zytophotometrisch wurde eine geringe Streuung der Meßwerte zwischen 3c und 10c und ein ausgeprägtes Häufigkeitsmaximum bei 4c gefunden. Somit entsprechen die unerwartet wenig auffälligen DNS-Histogramme nicht der Schwere der Epithelveränderungen.

V 7
V 8
V 9

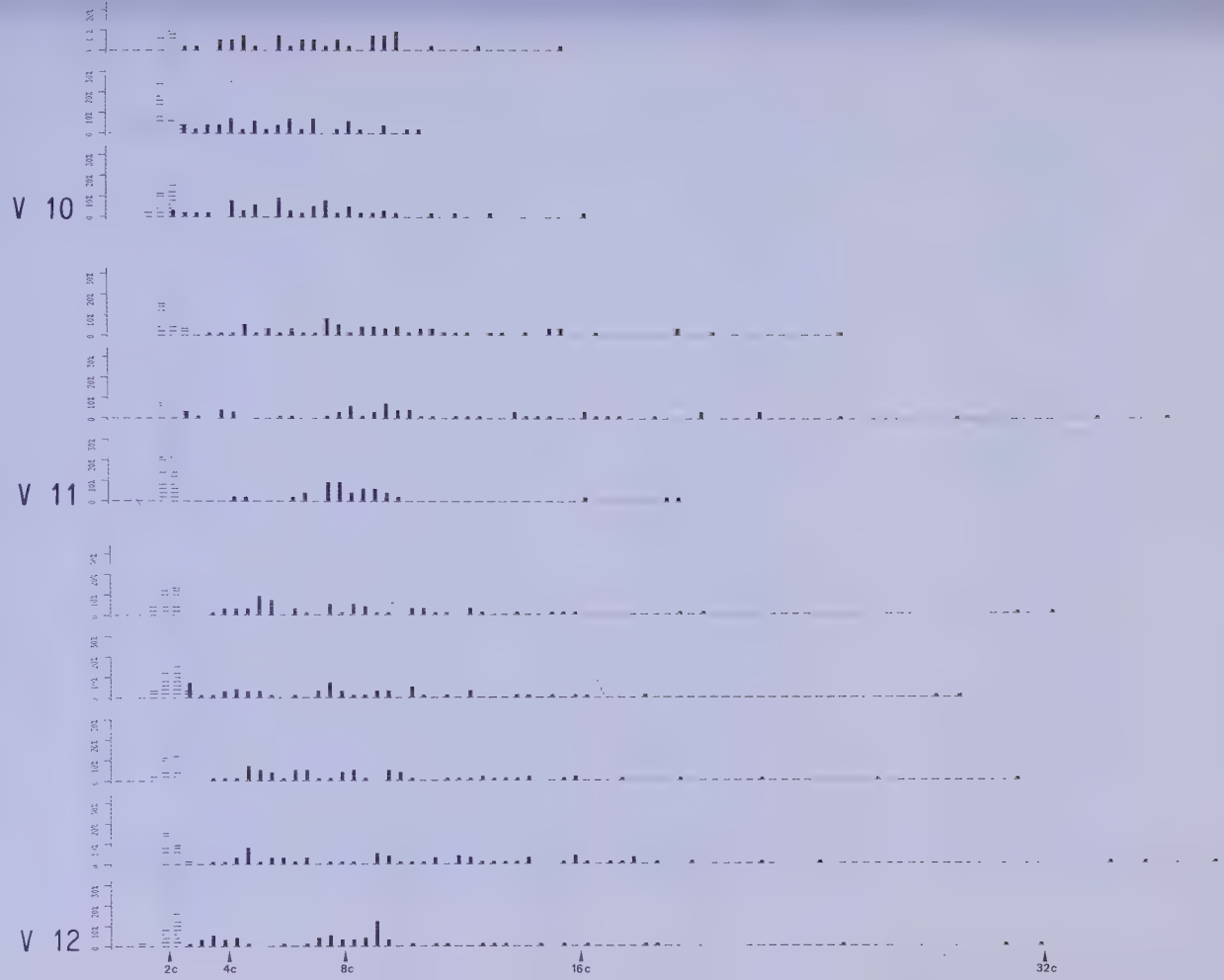


Abb. 14 Verlaufsbeobachtungen 7-12

VERLAUF 14 (Abb. 15)

Bei der Patientin A.W., 31J., ergab sich bei der zytologischen Untersuchung der beiden Abstriche im Abstand von zwei Monaten eine leichte Dysplasie. Häufigkeitsmaxima lagen jeweils bei 4c, im zweiten Präparat auch bei 8c. Die Streuung einzelner Werte reichte bis 24c bzw. 18c, insgesamt wies jedoch das zweite Histogramm deutlichere Abweichungen von der Norm auf.

VERLAUF 15 (Abb. 15)

Zytologisch waren die beiden im Abstand von vier Monaten entnommenen Abstriche der Patientin P.B., 21J., als leichte Dysplasie diagnostiziert worden. Bei der zytophotometrischen Untersuchung fand sich im ersten Präparat ein deutliches Maximum bei 4c, weitere Werte lagen im Bereich um 8c und ein Einzelwert wenig über 16c. Abweichend hiervon fand sich im zweiten Abstrich ein großer Teil der Meßwerte bei 6c. Ein nur zytologisch untersuchter Kontrollabstrich ergab nach drei weiteren Monaten einen unauffälligen Befund.

VERLAUF 16 (Abb. 15)

Das Extinktionshistogramm des ersten Präparates der Patientin U.S., 56J., einer zytologisch leichten Dysplasie, wies ein deutliches Häufigkeitsmaximum bei 4c auf. Ein geringer Teil der Meßwerte streute zwischen 4c und 8c, Einzelwerte lagen bei 10c und 14c. Nach diesem Präparat wurden zwei weitere Abstriche im Abstand von drei und vierzehn Monaten nur zytologisch untersucht und jeweils die Diagnose der leichten Dysplasie bestätigt. In dem nächsten von uns zytophotometrisch gemessenen Präparat, das zytologisch ebenfalls als leichte Dysplasie diagnostiziert worden war, fanden sich nach einem Jahr und fünf Monaten die meisten Meßwerte zwischen 4c und 6c. Ein kleiner Teil streute kontinuierlich bis 10c. Insgesamt ergab sich somit eine Verschiebung der Meßwerte nach rechts und eine Zunahme der Streuung im Vergleich zum ersten Präparat. Zwei weitere zytologische Abstrichkontrollen ergaben unauffällige Befunde.

VERLAUF 17 (Abb. 15)

Zweimal wurde im Abstand von 1 Jahr und 8 Monaten bei der Patientin J.G., 31J., zytologisch eine leichte Dysplasie festgestellt. Das DNS-Extinktionshistogramm zeigte bei dem ersten Präparat einen

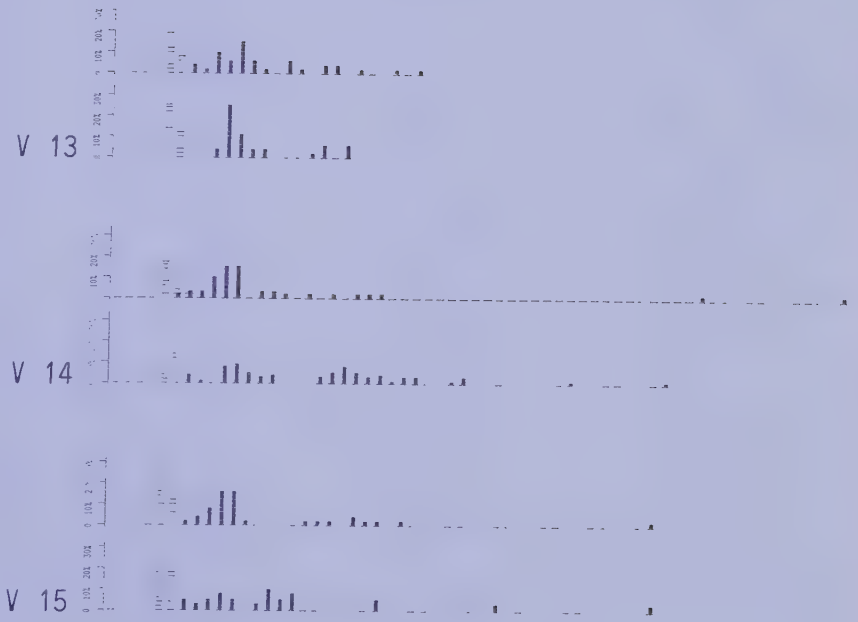
deutlichen Gipfel bei 4c und einige Meßwerte zwischen 8c und 10c. Im zweiten Präparat fand sich eine Zunahme der Streuung mit einer kontinuierlichen Verteilung der Werte zwischen 4c und 8c. 16% der Messungen lagen zwischen 8c und 16c. Einzelwerte fanden sich bei 18c und bei 26c. Somit wurde zuerst ein polyploides Verteilungsmuster und dann eine breite Streuung beobachtet.

VERLAUF 18 (Abb. 15)

Bei der Patientin M.K., 33J., ergab die Messung der beiden in einem Abstand von zwei Monaten angefertigten und zytologisch als mäßige Dysplasie eingestuften Präparate, zwei völlig unterschiedlich aussehende DNS-Extinktionshistogramme. Im ersten Präparat sind zwei Häufigkeitsmaxima bei 3c und bei 4c zu erkennen. Eine geringere Anzahl der 35 Meßwerte, fand sich bei 6c und 8c. Ein Wert lag bei 10c. Im zweiten Präparat ist eine kontinuierliche Streuung der 71 Meßwerte von 3c bis 12c zu erkennen. Ein kleiner Teil der Messungen befindet sich zwischen 16c und 18c. Interessant sind bei dieser Patientin die Befunde von zwei zehn Monate zuvor zytologisch als Pap.V und Pap.IVB eingestuften Präparaten, die nicht zur zytophotometrischen Untersuchung zur Verfügung standen. Die zur Abklärung der zytologischen Befunde durchgeführte Konisation hatte jedoch bei der histologischen Untersuchung nur eine chronische Entzündung mit Plattenepithelmetaplasie, sowie einen herdförmigen Defekt des Oberflächenepithels ergeben. Auffällig ist, daß bereits zehn Monate nach zwei zytologisch positiven Befunden, die histologisch nicht bestätigt werden konnten, wiederum zytomorphologisch abnorme Zellen in den Abstrichen vorhanden waren. Besonders die zweite zytophotometrische Untersuchung scheint auf eine schwere Epithelveränderung hinzuweisen. Wiederholte zytologische Kontrollen ergaben eine mäßige und zuletzt eine schwere Dysplasie. Eine weitere histologische Abklärung zeigte jedoch wieder den gleichen Befund.

VERLAUF 19 (Abb. 16)

Das erste Präparat der Patientin U.G., 30J., zytologisch eine mäßige Dysplasie, zeigte eine breite Streuung der DNS-Werte zwischen 3c und 12c mit einem einzelnen Wert bei 16c. Drei Monate später fand sich in dem zytologisch wiederholt als mäßige Dysplasie diagnostizierten Präparat ein deutlicher Gipfel bei 4c. Die Werte streuten nur wenig, mit einer Messung bei 22c. Im Vergleich zum ersten Präparat ist ein deutlicher Rückgang der Streuung zu erkennen.


V 13
V 14
V 15

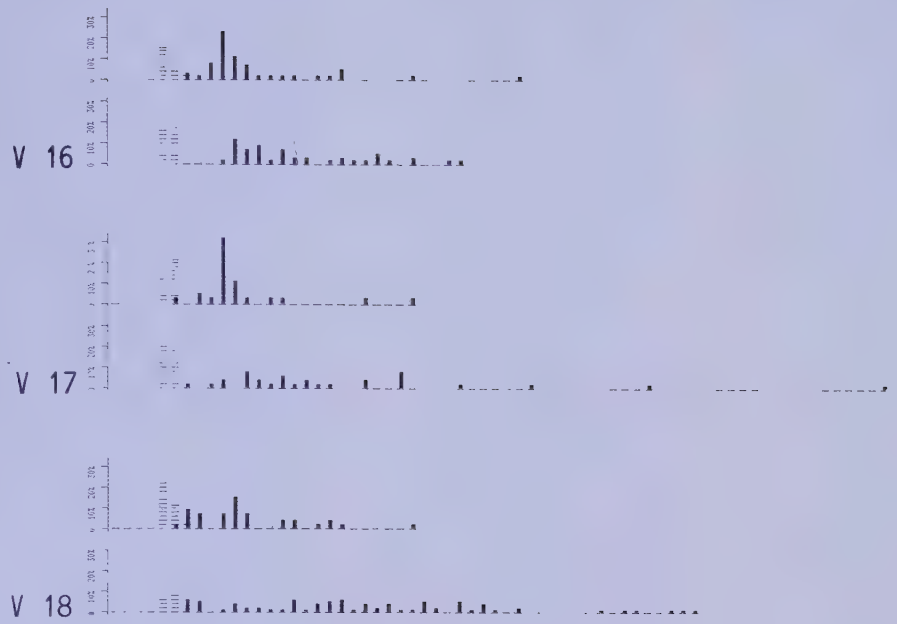


Abb. 15, Verlaufsbeobachtungen 13-18

VERLAUF 20 (Abb. 16)

Zwischen beiden Abstrichen der Patientin S.S., 33J., lag ein Zeitraum von drei Monaten. Im ersten Präparat, einer zytologisch mäßigen Dysplasie, fand sich eine extrem breite Streuung der Meßwerte von 4c bis 16c. Das zweite Präparat, zytologisch wiederum als mäßige Dysplasie eingestuft, zeigte im Gegensatz dazu deutliche Maxima bei 4c und 8c, Einzelwerte streuten bis 16c. Zytophotometrisch war auch in diesem Fall ein Rückgang der Streuung zu beobachten. Ein weiterer Abstrich drei Monate später, der nicht zur Messung zur Verfügung stand, ergab zytologisch die Diagnose einer mäßigen bis schweren Dysplasie. Bei der histologischen Abklärung wurde nur eine einfache Dysplasie diagnostiziert, jedoch fehlten bei der Untersuchung größere Anteile der Portio.

VERLAUF 21 (Abb. 16)

Zytologisch ergaben beide Abstriche der Patientin G.F., 28J., eine leichte Dysplasie. Zytophotometrisch zeigten die in einem Abstand von 6 Monaten angefertigten Präparate eine abweichende Verteilung der Extinktionswerte. Im ersten Präparat lagen die niedrigsten Werte bei 3c, zeigten dann eine kontinuierliche Streuung zwischen 4c und 8c. Einzelwerte lagen bei 10c und 20c. Das zweite Präparat, während einer Schwangerschaft entnommen, wies Werte bei 4c, ein deutliches Maximum bei 8c und wiederum vereinzelt Werte bis 20c auf. Eine weitere zytologische Abstrichkontrolle nach drei Monaten ergab einen Pap.I.

VERLAUF 22 (Abb. 16)

Die beiden Präparate der Patientin H.K., 33J., im Abstand von zwei Monaten angefertigt und zytologisch als mäßige Dysplasie eingestuft, zeigten zytophotometrisch eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der DNS-Meßwerte. Im ersten Präparat lagen Maxima bei 3c und 5c, die im zweiten nach 4c und 7c verschoben erscheinen. Die Streuung von Einzelwerten reichte im ersten Abstrich bis 18c und im zweiten bis 10c.

VERLAUF 23 (Abb. 16)

Bei der Patientin S.H., 20J., wurden im Abstand von 5 Monaten zwei Abstriche untersucht. Zytologisch lag jeweils eine leichte Dysplasie vor. In beiden Präparaten konnten nur sehr wenige abnorme Kerne (13 bzw. 16) gemessen werden, die im ersten Fall eine große Streuung der

Extinktionswerte bis in den 16c-Bereich aufwiesen und im zweiten Fall zum größten Teil zwischen 4c und 8c lagen. Somit war ein Rückgang der Streuung zu beobachten.

VERLAUF 24 (Abb. 16)

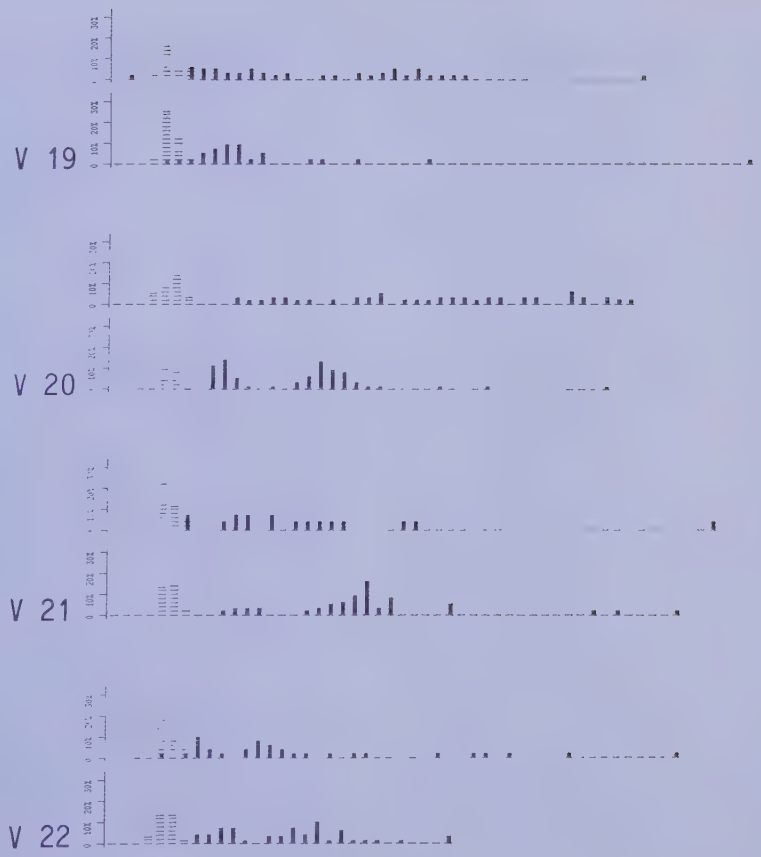
Das erste Präparat der Patientin M.B., 31J., zytologisch eine mäßige Dysplasie, zeigte Meßwerte bei 3c, eine Häufung bei 8c und eine Streuung einzelner Werte bis 20c. Im zweiten Präparat 3 Monate später, das zytologisch eine mäßige bis schwere Dysplasie ergab, fand sich eine kontinuierliche Streuung zwischen 3c und 12c mit einigen Werten bis 16c. Die histologische Abklärung der zytologischen Diagnosen ergab eine flächenhafte Erosion und keinen Anhalt für eine präkanzeröse Epithelveränderung. Dieser Befund steht im Widerspruch zur zytologischen und zytophotometrischen Untersuchung, die beide eine schwere Epithelveränderung vermuten ließen.

VERLAUF 25 (Abb. 16)

Die beiden Präparate der Patientin M.H., 64J., ergaben zytologisch den Befund einer leichten Dysplasie. Zytophotometrisch sind im ersten Präparat angedeutet Häufigkeitsmaxima bei 4c und 8c zu erkennen. Weitere Meßwerte liegen bei 3c, 6c und streuten zwischen 8c und 16c mit einem Wert bei 32c. 5 Monate später lag eine kontinuierliche Streuung von 3c bis 16c vor mit einem geringen Häufigkeitsmaximum bei 8c. Die vier Monate später erfolgte histologische Abklärung der Befunde stimmte mit der zytologischen Diagnose überein.

5.3. ZUSAMMENFASSUNG DER VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Obwohl zwischen den einzelnen Präparaten der 25 Verlaufsbeobachtungen oft nur kurze zeitliche Abstände lagen und bei 17, während des zytophotometrisch erfaßten Zeitraums, keine Änderungen der zytologischen Beurteilung eingetreten waren, zeigten die DNS-Histogramme in 14 und damit in mehr als der Hälfte der Fälle Abweichungen innerhalb einer Beobachtungsreihe.
Von den 13 Verläufen mit zwei Einzelpräparaten war bei sieben (14,15,16,17,18,21,22) eine Zunahme, bei vier (19,20,23,24) eine Abnahme der Streuung zu beobachten. Nur zwei Fälle (13,25) zeigten keine wesentlichen Abweichungen der DNS-Verteilungsmuster ihrer beiden Präparate.
Die Verläufe 15 bis 22 ließen darüber hinaus eine Änderung ihres DNS-Verteilungsmusters erkennen. Die ersten vier (15-18) wiesen


V 19
V 20
V 21
V 22

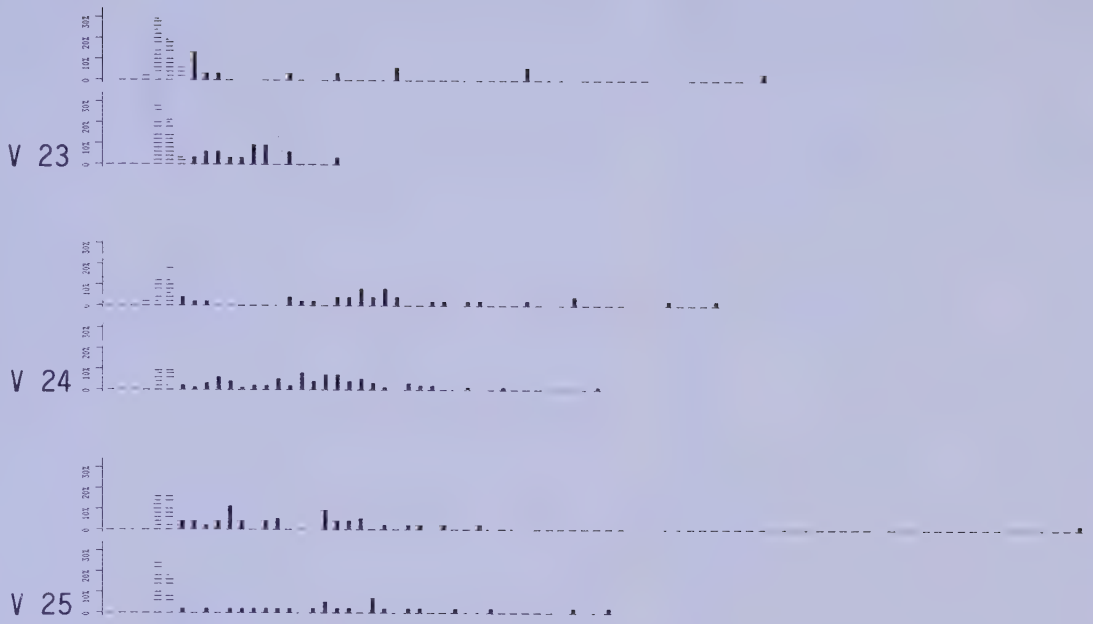


Abb. 16, Verlaufsbeobachtungen 19-25

zunächst ein 4c-Häufigkeitsmaximum auf. Im zweiten Abstrich war dann kein Maximum oder ein aneuploides Maximum vorhanden. Die drei Verlaufsbeobachtungen 19-21 verhielten sich genau umgekehrt und zeigten zunächst kein Häufigkeitsmaximum, während sich im zweiten Abstrich ein 4c- oder 8c-Maximum ausbildete. Bei dem Verlauf 22 kam es zur Ausbildung wechselnder Häufigkeitsmaxima.
Bei den 12 Verlaufsbeobachtungen mit drei bis acht Abstrichterminen, zeigten zwei (5,8) eine Zunahme, vier (3,4,9,11) eine Abnahme der Streuung und sechs (1,2,6,7,10,12) eine Konstanz des DNS-Verteilungsmusters während des Beobachtungszeitraums. Bei fünf Verläufen (4,5,8,9 und 11) kam es entweder zur Ausbildung von Häufigkeitsmaxima in anderen Ploidiebereichen oder zur Rückbildung von vorhandenen Maxima. Bei den Verläufen 2,6,7 und 10 blieben sowohl die zytophotometrischen als auch die zytologischen Befunde über den Beobachtungszeitraum konstant. Die Abweichungen der DNS-Histogramme der Fälle 4,8 und 9 verliefen parallel mit der entsprechenden Änderung der zytologischen Diagnose.
Auffällig ist das Fortbestehen einer breiten Streuung in drei Fällen (11, 12 und 18) nach erfolgter Hysterektomie, Probeexcision bzw. Konisation. Bis auf einen Befund ergab die histologische Untersuchung nur leichte Epithelveränderungen.

6. PRÄPARATE MIT ZYTOLOGISCHER PROGREDIENZ UND REGRESSION

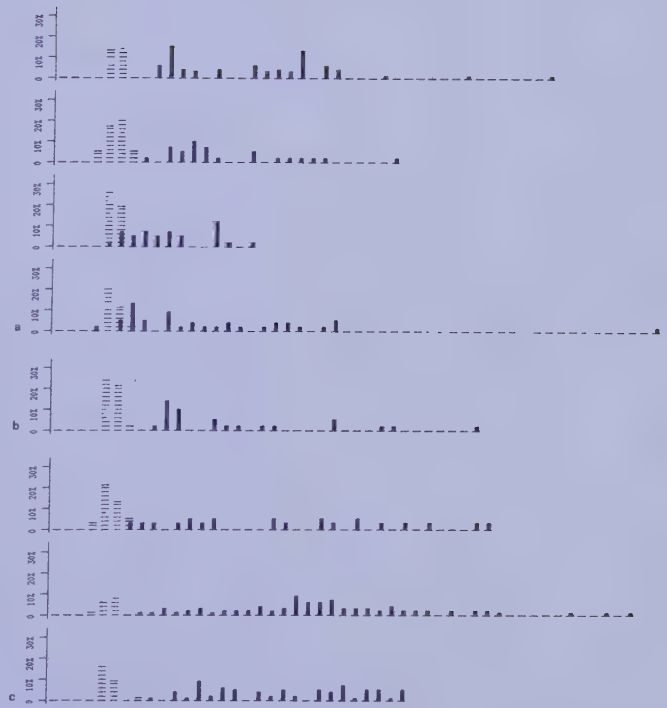
In 16 Fällen konnte eine Progredienz oder Regression der zytologischen Befunde zytophotometrisch als Verlaufsbeobachtung verfolgt werden.

6.1. Präparate mit Progredienz (Abb.17)

Die Präparate mit zytologischer Progredienz (6 Fälle mit insgesamt 14 Präparaten) zeigten vorwiegend entweder ein aneuploides Verteilungsmuster oder kein deutliches Häufigkeitsmaximum. Zusätzlich streuten die DNS-Werte in den meisten Fällen bis in den Bereich um 16c oder darüber hinaus. Die Präparate 1 und 2 ließen eine Häufung der Meßwerte im polyploiden Bereich bei gleichzeitigem Vorliegen von Zwischenwerten erkennen.
Im ersten Fall (17a) kam es nur zu einer geringfügigen Veränderung der zytologischen Diagnose von einer leichten zu einer leichten bis mäßigen Dysplasie, die nicht histologisch abgeklärt wurde. Bei einer Beobachtungszeit von 3 Jahren könnte hier eher von der Persistenz, als von einer Progression der Epithelveränderung gesprochen werden (s.Verlauf 8).
Der zweite Fall (17b) mit einem tetraploiden Häufigkeitsmaximum, ergab 4 Monate später bei zytologischer Kontrolle und histologischer Abklärung eine schwere Dysplasie. Zytophotometrisch konnte dieser Kontrollabstrich nicht untersucht werden.
Bei gleichbleibender zytologischer Diagnose wiesen die DNS-Histogramme des dritten Verlaufs (17c) von Anfang an auf das Vorliegen einer schweren Epithelveränderung hin, was dann auch histologisch bestätigt wurde.
Auch im vierten Fall (17d) lag bei allen zytophotometrisch untersuchten Präparaten der Hinweis auf eine schwere Epithelveränderung vor. Sowohl zytologisch als auch histologisch wurde dies erst 1 1/2 Jahre später erkannt (s. Verlauf 12).
Interessant sind die Ergebnisse der beiden letzten Fälle (17e,f) deren DNS-Histogramme auch einen progredienten Verlauf der Epithelveränderungen erwarten ließen. Der fünf Monate später erfolgte Kontrollabstrich von 17e wurde zunächst zytologisch als Carcinoma in situ eingestuft, spätere Untersuchungen ergaben jedoch unauffällige Befunde. Ähnlich sah es bei 17f aus, mit einem geringfügigen Wechsel der zytologischen Diagnose von einer mäßigen zu einer mäßigen bis schweren Dysplasie. Die histologische Untersuchung ergab jedoch nur den Befund einer Erosion.

6.2. Präparate mit Regression (Abb.18)

Bei der Mehrzahl der Fälle mit zytologischer Regression (10 Fälle mit 18 Präparaten) war ein deutliches Häufigkeitsmaximum um 4c zu erkennen. Bei allen Präparaten fanden sich jedoch auch Zwischenwerte und in höhere Bereiche bis um 16c streuende Messungen. Das Fehlen eines Maximums bei dem Präparat 18j könnte durch die geringe Zahl an Einzelmessungen erklärt werden. Von den übrigen Histogrammen weicht das Präparat 18i ab, das eine kontinuierliche Streuung von 4c bis 10c jedoch mit einem Maximum um 8c zeigt.



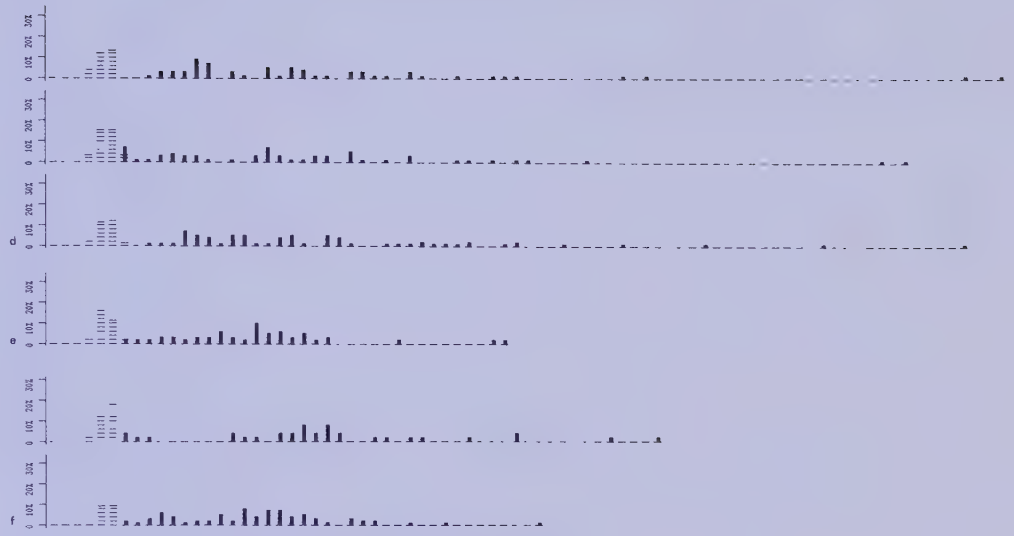
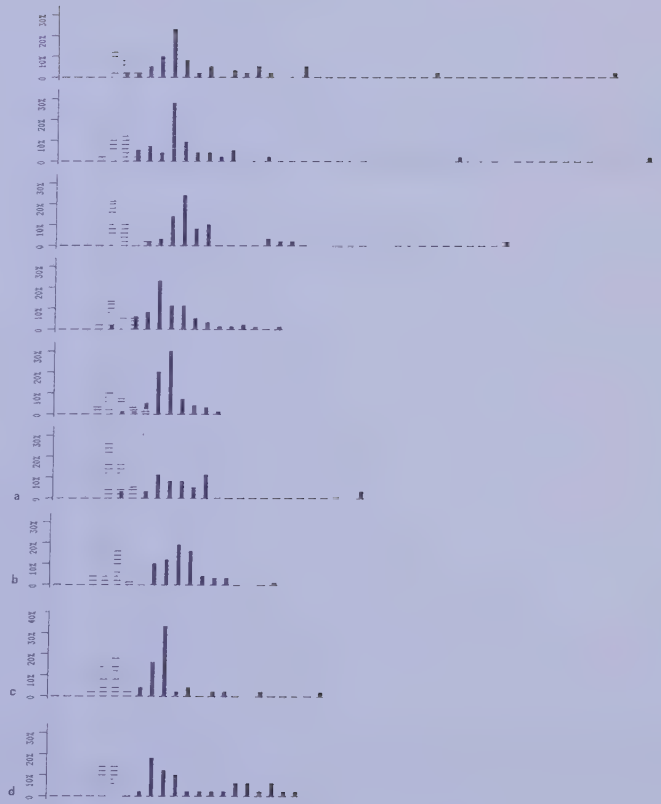


Abb. 17, Histogramme progredienter Fälle



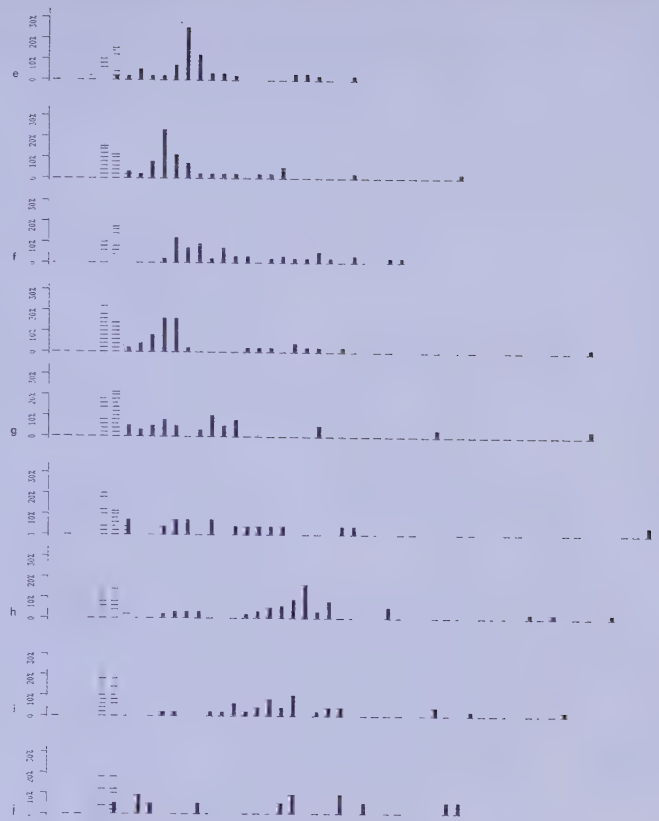


Abb. 18, Fälle mit Regression

Tab. XI, Präparate mit Progredienz (Abb.17)

a)	leichte Dysplasie	-17Mo-	
	leichte Dysplasie	--5Mo-	
	Pap. I	-14Mo-	
	leichte-mäßige Dys.	------	leichte-mäßige Dysplasie
b)	mäßige Dysplasie	--4Mo-	schwere Dysplasie(Hist.)
c)	leichte-mäßige Dys.	--3Mo-	
	leichte-mäßige Dys.	--3Mo-	
	leichte-mäßige Dys.	------	gesteigert atypisches Epithel-Cis (Hist.)
d)	leichte Dysplasie	--6Mo-	leichte Dysplasie(Hist.)
	leichte Dysplasie	--8Mo-	
	mäßige Dysplasie	--4Mo-	schwere Dysplasie(Hist.)
e)	mäßige Dysplasie	--5Mo-	Carcinoma in situ
f)	mäßige Dysplasie	--3Mo-	
	mäßige-schwere Dys.	------	Erosion! (Hist.)

Tab. XI, Präparate mit Regression (Abb.18)

a)	mäßige Dysplasie	--7Mo-	Pap.II
	Carcinoma in situ	--1Mo-	
	Carcinoma in situ	--5Mo-	Pap.I
	mäßige Dysplasie	--3Mo-	
	mäßige Dysplasie	--4Mo-	
	mäßige Dysplasie	------	Pap.II
b)	mäßige Dysplasie	--3Mo-	Pap.I
c)	mäßige Dysplasie	--3Mo-	Pap.I
d)	leichte-mäßige Dys.	--8Mo-	Pap.I
e)	leichte-mäßige Dys.	--2Mo-	Pap.II
f)	leichte Dysplasie	-17Mo-	
	leichte Dysplasie	--4Mo-	Pap.II --6Mo- Pap.I
g)	leichte Dysplasie	--4Mo-	
	leichte Dysplasie	--3Mo-	Pap.II
h)	leichte Dysplasie	--6Mo-	
	leichte Dysplasie	--3Mo-	Pap.I
i)	Carcinoma in situ	--8Mo-	Pap.II -12Mo- Pap.II
j)	leichte-mäßige Dys.	--3Mo-	Pap.II

6.3. Zusammenfassung

Da Fälle mit Progredienz und Regression nicht Ziel unserer Studie waren, ergab sich diese Zusammenstellung nur sekundär aus dem Untersuchungsgut. Bei den Verläufen mit Progredienz konnte zweimal (c,d) der zytophotometrische Verdacht auf eine schwere Epithelveränderung histologisch bestätigt werden. In einem Fall (b) ließ das DNA-Histogramm keine sichere Aussage zu und zweimal (e,f) stimmten zytophotometrischer und histologischer Befund nicht überein.
Die Beobachtungen mit Regression zeigten in 4 von 6 Fällen ein polyploides Verteilungsmuster. Die zwei restlichen Fälle (Abb.17e,f) wurden nur zytologisch als progredient eingestuft, während die histologische Kontrolle dies nicht bestätigte. Berücksichtigt man diese beiden Präparate, so ergibt sich auch bei der Gruppe mit Regression kein eindeutiges Bild.
Betrachtet man die prozentuale Häufigkeitsverteilung der DNA-Extinktionswerte der Präparate mit Progredienz und Regression (Tab.XII), so fällt auf, daß bei den Fällen mit Progredienz 61% der Meßwerte über 6c lagen, im Gegensatz zu den Fällen mit Regression, die nur 28% ihrer Meßwerte in diesem Bereich aufwiesen.

Tab.XII, %-Häufigkeitsverteilung der DNA-Extinktionswerte der Präparate mit Progredienz und Regression

	2c	4c	8c	16c	32c	>6c	N
Progredienz	6%	33%	50%	10%	1%	61%	4 (11 Präp.)
Regression	6%	66%	25%	3%	-	28%	12 (21 Präp.)

7. DISKUSSION

Die Präkanzerosen der Zervix uteri sind ohne Zweifel am häufigsten Gegenstand zytophotometrischer DNS-Bestimmungen gewesen. Die Untersuchungen wurden an histologischen Schnitten hauptsächlich mit dem "plug"-Verfahren (Grundmann, 1961; Sandritter und Fischer, 1962; Kother und Sandritter, 1964; Sachs, 1972 und 1975; Fu, 1983) und der "Zwei Wellenlängen"-Methode (Wilbanks, 1967; Hrushovetz, 1970) oder an Abstrichpräparaten mit Hilfe der Fluoreszenz- (Böhm, 1971; Wagner, 1972 und 1976; Sprenger, 1974a; Hilgarth, 1976) und Scanning-Zytophotometrie (Caspersson, 1964; Atkin, 1964; Wied, 1966; Hrushovetz, 1969; Nasiell, 1979) durchgeführt. Ein Vergleich der Ergebnisse ist nur bedingt möglich, da die einzelnen Verfahren mit unterschiedlichen methodischen Fehlern behaftet sind. So dürfte bei dem "plug"-Verfahren durch Extrapolation der Plugmessungen auf das Kernvolumen der Fehler kaum unter 10% liegen (Mendelsohn, 1966). Außerdem kann bei der Untersuchung an Schnittpräparaten die Messung von angeschnittenen Kernen, insbesondere bei sehr großen Kernen die Ergebnisse beeinflussen. Auch bei Benutzung eines Scanning-Zytophotometers zur Messung von histologischen Schnitten (Brandao, 1969) ist eine Verfälschung der Ergebnisse möglich, da ein Nullwert nur schwer eingestellt werden kann und zum Anderen die Zellen zur exakten Messung flach ausgebreitet sein müssen, was nur bei Abstrichpräparaten gewährleistet ist. Nach Untersuchungen von Mendelsohn und Richards (1958) ist die "Zwei Wellenlängen"-Methode, die von Hrushovetz (1970) und Wilbanks (1967) in ihren Untersuchungsreihen angewendet wurde, zur Messung an Schnittpräparaten das mit den geringsten Fehlern behaftete Verfahren.
Die Scanning- und Fluoreszenzzytophotometrie zeigten bei vergleichenden Untersuchungen an Abstrichpräparaten gute Übereinstimmung (Böhm und Sprenger, 1968b). Die Bestimmung des internen Standards variierte jedoch zwischen den einzelnen Autoren zum Teil erheblich. So benutzten Wied (1966), Sprenger (1974a) und Nasiell (1979) Lymphozyten als 2c-Bezugswert. Begründet auf Untersuchungen von Atkin und Richards (1956), die für Lymphozyten 5-15% niedrigere Werte als bei diploiden Epithelzellen fanden, erhöhten Caspersson (1964) und Atkin (1964 und 1969) den 2c-Wert der Lymphozyten um 10%. Böhm et al., (1968a), konnten eine Abhängigkeit der Meßwerte von der Fixierungsmethode nachweisen und minderten den Fehler auf 4% nach Fixierung in Methanol, Formalin und Eisessig. Da bei bereits nach Papanicolaou gefärbten, üblicherweise in Alkohol fixierten gynäkologischen Abstrichen, die der "succedanen Feulgenfärbung" unterworfen werden, kein Einfluß auf die Fixierungsmethode möglich ist, stellen unserer Meinung nach in diesem Untersuchungsgut Intermediärzellen den bestmöglichen internen Standard dar. Ein fälschlich zu hoher diploider Bezugswert ist nicht zu erwarten, da nach Untersuchungen von Hrushovetz (1969) sich höchstens 1% der Zellen eines gynäkologischen Abstrichs in der Synthesephase befinden, unabhängig davon, ob es sich um negative oder positive Präparate handelt. Bereits Wagner (1972 und 1976), Sachs (1973) und Hilgarth (1976) benutzten Intermediärzellen als internen Standard.
Die Umfärbung der Präparate hat nach Untersuchungen von Meek (1962) keinen Einfluß auf die Meßergebnisse, da die Farbstoffe der

Papanicolaou-Färbung während der anschließenden Feulgen-Hydrolyse vollständig entfernt werden. Diese Behandlung verursacht zwar einen Verlust an DNS von etwa 10% (van Proijen-Knegt, 1980; Fu, 1983), da dies jedoch abnorme und Standardzellen gleichermaßen betrifft, spielt der DNS-Verlust in der Beurteilung der Histogramme keine Rolle.

Die meisten Untersuchungsreihen an gynäkologischen Abstrichpräparaten umfaßten bisher nur geringe Fallzahlen und ihre Aussage kann somit nicht als repräsentativ angesehen werden. Der geringe Umfang der einzelnen Studien mag zum Teil darin begründet liegen, daß trotz der schnellen Scanning-Zytophotometer die Einzelzell-Zytophotometrie noch immer ein zeitaufwendiges Verfahren ist. Besonders das Aufsuchen einzelner zur Messung geeigneter Kerne kann sich sowohl in zellarmen als auch in zellreichen Präparaten schwierig gestalten.

Die subjektive Auswahl morphologisch auffälliger Zellen (Pfitzer, 1978) dürfte in unserer Untersuchungsreihe eine zu vernachlässigende Fehlerquelle sein, da bei fast allen Präparaten sämtliche meßbaren Kerne erfaßt wurden. In einigen zellreichen Präparaten konnten durch Überlagerung für den Abstrich typische Zellen nicht gemessen werden. Die Zahl der Messungen lag demzufolge unter 30. Da aus der Meßwertverteilung einiger weniger, außerdem für das Präparat nicht repräsentativer Kerne eine sichere Aussage unmöglich ist, ist von der Zytophotometrie nur eine begrenzte Diagnostikhilfe in der gynäkologischen Routinezytologie zu erwarten.

Zusätzlich zu den hier kurz umrissenen methodischen Fehlermöglichkeiten, ist auch die Interpretation der DNS-Histogramme mit Schwierigkeiten verbunden. In der Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten wurden die Histogramme nur qualitativ bewertet, oder die Abweichungen vom 2c-Wert errechnet. Eine exakt definierte Grenze zwischen polyploiden und aneuploiden Verteilungsmustern existiert nicht. Durch scanningzytophotometrische Einzelkern-Messungen, die eine Standardabweichung von bis zu 20% aufweisen, können aneuploide Stammlinien, die nahe dem diploiden Wert und seiner Vielfachen liegen nicht sicher von normalen Zellpopulationen getrennt werden.

Bei der Untersuchung von gynäkologischen Abstrichpräparaten kommt die schon oben erwähnte Einschränkung durch eine oft sehr geringe Zahl an möglichen Messungen hinzu, die eine Ausbildung von Häufigkeitsmaxima nicht erlaubt. In unserem Untersuchungsgut konnten in einem Drittel der Fälle ohne erkennbarem Häufigkeitsmaximum nur bis zu 30 Kerne gemessen werden, was eine sichere Zuordnung dieser Histogramme zur polyploiden oder aneuploiden Gruppe nicht zuließ. Ein weiteres Problem könnte die zusätzlich eingebaute virale DNS darstellen (zur Hausen, 1980; Crum, 1982). Die DNS-Histogramme lassen sich somit nur bedingt nach zytophotometrischen Malignitätskriterien (Pfitzer, 1978) auswerten. Ein neuer Versuch die Charakteristika der Zellkern-DNS-Verteilungsmuster zu quantifizieren, stellt der "Algorithmus für ein DNS-Malignitäts-Grading" von A. Böcking (1982) dar. Bei der Bestimmung und Verrechnung der " 5c-Exceeding-Rate" und des "2c-Deviations-Index" handelt es sich um die Auswertung der breiten Streuung und aneuploider Maxima unter neuen Gesichtspunkten.

Wesentlich umfangreichere Messungen und damit eine bessere Interpretation der DNS-Histogramme sind theoretisch mit Hilfe der Durchflußzytophotometrie möglich (Pfitzer et al. 1976; 1978; Sprenger et al.

1974b; 1979). Die Rate der falsch negativen Ergebnisse konnte zwar durch geeignete Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials gesenkt werden, jedoch beträgt der Anteil der falsch positiven und technisch nicht verwertbaren Proben noch über 30% (Sprenger et al., 1974b; 1979). Sie läßt sich daher noch nicht bei Reihenuntersuchungen einsetzen.
Bei umfangreichen Untersuchungen an benignen und malignen menschlichen Tumoren (Sandritter et al., 1966; Böhm und Sandritter, 1975; Auer, 1980; Hofstädter, 1980; Fossa, 1982; Fu, 1982) wurden zum einen Fälle mit euploider Polyploidisierung und zum anderen Fälle mit aneuploiden Verteilungsmustern, die meist mit einem prognostisch ungünstigeren Verlauf verbunden waren zusammengefaßt. Der Gedanke, daß eine solche Aufteilung schon bei präkanzerösen Veränderungen zu erkennen sein könnte und somit die Frage, welche Präkanzerosen obligat in ein Karzinom übergehen zu einem sehr frühen Zeitpunkt zu beantworten wäre, veranlaßte zahlreiche Untersuchungen an Präkanzerosen verschiedener anderer Organe (HAUT: Steele, 1963; Ehlers und Stephan, 1972a,b; MUNDHÖHLE: Pape und Pfitzer, 1973; 1976; Pfitzer und Pape, 1971; 1973; 1975; BLASE: Gustafson, 1982; MAGEN: Wiendl, 1974; LUNGE: Nasiell, 1978; MAMMA: Emson und Kirk, 1966; Inui, 1967; Boquoi, 1975; Sachs, 1975; Moubayed, 1976).
Sprenger et al. (1974a) und Wagner et al. (1976) folgerten aus ihren zytophotometrischen Studien an dysplastischem Portioepithel, daß man bei Vorliegen von polyploiden Verteilungsmustern von fakultativen, d.h. rückbildungsfähigen und bei aneuploiden Verteilungsmustern von obligaten, d.h. zwingend in ein Karzinom übergehenden Präkanzerosen sprechen könne. Bereits die DNS-Histogramme unserer beiden invasiven Karzinome ließen sich allerdings nicht von auch bei Dysplasien vorkommenden Verteilungsmustern unterscheiden. Eines der beiden Präparate zeigte eine fast polyploide Verteilung mit geringer Streuung. Diese Beobachtung und die von anderen Autoren (Leuchtenberger, 1954; Caspersson, 1964; Atkin,1964) beschriebenen Fälle von Karzinomen mit polyploiden Verteilungsmustern, stellen die Gleichsetzung von polyploiden DNS-Histogrammen mit einer fakultativen und von aneuploiden DNS-Verteilungen mit einer obligaten Präkanzerose von vornherein in Frage.
Als Ergebnis brachte der Vergleich der großen Gruppen mit leichter, leichter-mäßiger und mäßiger Dysplasie, daß Fälle mit polyploiden, aneuploiden und solche ohne Häufigkeitsmaxima zu ähnlichem Prozentsatz in allen Gruppen gefunden wurden. Aus der zytophotometrischen Untersuchung kann demnach nicht auf den Grad der Epithelatypie geschlossen werden. Dies steht im Widerspruch zu Beobachtungen von Brandao (1969), Böhm et al. (1971), Wagner et al. (1972), Jakobsen (1982), die bei leichten und mäßigen Dysplasien nur polyploide Verteilungsmuster fanden und somit eine Differenzierung einzelner Dysplasiegrade für möglich halten.
Setzt man die polyploiden Verteilungsmuster mit fakultativen und die aneuploiden DNS-Histogramme mit obligaten Präkanzerosen gleich, so müßte in 50-65% unserer Fälle eine Regression und in 13-20% eine Progression zu erwarten sein. Dabei fällt ein Vergleich mit den zahlreichen Langzeitbeobachtungen an Dysplasien der Cervix uteri (Fox, 1967; Kern und Nolens, 1969; Noda et al., 1976; Rummel et al., 1977; Sander, 1977; Timonen, 1977; Höffken, 1980) schwer, da die Angaben bei

Fällen mit Regression von 31-64% und bei Progression von 5-60% schwanken. Für die Beobachtungen von Jordan et al. (1981), die mit zunehmendem Dysplasiegrad häufiger einen Übergang in ein Carcinoma in situ oder Karzinom fanden, bieten unsere Untersuchungen an leichten und mäßigen Dysplasien keinen eindeutigen Hinweis, jedoch widersprechen sie dieser Hypothese nicht grundsätzlich.
Demgegenüber bot die Gruppe der schweren Dysplasie ein einheitliches Bild breit streuender DNS-Histogramme. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen von Caspersson (1964), Wilbanks (1967), Lagerlöff (1969), Wagner et al. (1972), Sachs (1972, 1975) und Hilgarth (1976).
Zehn unserer Verlaufsbeobachtungen lassen eine deutliche Varianz der DNS-Histogramme erkennen. Werten wir sie aus, so finden wir bei einigen Verlaufsbeobachtungen und bei Fällen mit Progression oder Regression Übereinstimmung, andere Fälle liefern jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So zeigen z.B. zwei Fälle mit Regression ein breit nach rechts streuendes Histogramm. Neben der spontanen Regression dieser Epithelveränderungen, könnte in ähnlichen Fällen auch an eine traumatische Heilung durch einen diagnostischen Eingriff oder zum Beispiel einen Geburtsvorgang gedacht werden (Limburg, 1954). Die Histologie eines anderen Falles mit ähnlich breiter Streuung ergab jedoch einen unauffälligen Befund. Auch in der Gruppe der leichten bis mäßigen Dysplasie wiesen zwei Präparate derartige Histogramme auf, einmal bildete sich die Epithelveränderung zurück, im anderen Fall ergab die histologische Abklärung eine schwere Dysplasie mit Übergang in ein Carcinoma in situ.
In zwei weiteren Fällen zeigten die DNS-Histogramme alle eine gleichmäßig breite Streuung. Die histologische Abklärung ergab den Befund einer schweren Dysplasie. Eine breite Streuung der Meßwerte über längere Zeit kann demnach als Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer irreversiblen Epithelveränderung gewertet werden. Theoretisch ist dies verständlich, wenn man bedenkt, daß sich neue wachstumsaktive Klone eher aus einer polymorphen Zellpopulation als aus wenigen polyploiden Zellinien entwickeln dürften. Die einmalige Beobachtung einer breiten Streuung kann hingegen noch nicht als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko gelten.
Drei unserer Verlaufsbeobachtungen zeigten trotz Hysterektomie, Konisation und Probeexcision ein Bestehenbleiben der Epithelveränderungen und zytophotometrisch breit streuende DNS-Histogramme. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Crum und Richart (1983) über das Auftreten von Scheidenneoplasien berichten, die in 1-6% nach erfolgter Hysterektomie wegen eines Carcinoma in situ entstanden waren.
Betrachtet man die Ergebnisse in den einzelnen Diagnoseklassen, so fallen in der Gruppe Pap.I zwei Präparate durch eine größere Zahl breit streuender Werte auf. Beide sind Kontrollen früher positiver Abstriche. Unsere Untersuchungen an Präparaten mit entzündlichen Veränderungen, als Pap.II eingestuft, bestätigen Beobachtungen (Wied, 1966; Böhm et al., 1975; Tenjin et al., 1979), die in vergleichbaren Fällen eine deutliche Vermehrung der tetraploiden Kerne als Ausdruck der Regeneration fanden. Daß es sich dabei aber nicht um eine obligate Reaktion handelt, zeigt ein Präparat bei dem morphologisch eine starke

Entzündung ohne Vermehrung der G_2 -Werte vorlag. Deutlich von den übrigen Histogrammen der Gruppe Pap. II weichen demgegenüber zwei Fälle ab, die erst nach histologischer Untersuchung dieser zugeordnet wurden. Eine Erklärung für diese Diskrepanzen zwischen zytophotometrischem und morphologischem Befund konnte nicht gefunden werden.
Zahlreiche Autoren (Terris et al., 1980; Grundmann, 1983; Nasiell et al., 1983; zur Hausen, 1983) haben den Gedanken aufgeworfen, ob es sich bei den Dysplasien der Portio uteri um eine ätiologisch einheitliche Gruppe oder vielmehr um die gleiche Reaktion des Gewebes auf eine Vielzahl von Noxen handelt. Die stark variierenden Resultate unserer Untersuchungen scheinen für die letzte Theorie zu sprechen.
Ein überraschendes Ergebnis zeigten die DNS-Histogramme von neun Carcinomata in situ. Im Gegensatz zu anderen Autoren (Sandritter und Fischer, 1962; Sandritter, 1964; Kother und Sandritter, 1964; Wied, 1966; Wilbanks, 1967; Atkin, 1969; Hrushovetz, 1970; Böhm, 1971; Wagner, 1972; Sachs, 1975) konnten wir in der Mehrzahl der Fälle keine aneuploiden Maxima bzw. eine extrem breite Streuung finden. Bei zytogenetischen Studien an Präkanzerosen der Cervix uteri fand Kirkland (1966) diploide Chromosomenmuster bei dysplastischen Veränderungen und in Fällen von Carcinomata in situ breit streuende Chromosomenverteilungen. Dehnhard (1973) hingegen beobachtete auch bei Dysplasien eine breite Streuung und bei drei Carcinomata in situ unauffällige Chromosomenmuster. Eine sichere Differenzierung zwischen Dysplasien, Carcinoma in situ und invasivem Karzinom und damit eine prognostische Aussage scheint somit auch nach zytogenetischen Untersuchungen unmöglich.
Welche Bedeutung diploide DNS-Histogramme in Fällen von Carcinomata in situ haben, demonstriert unsere erste Verlaufsbeobachtung. Das diploide Verteilungsmuster läßt zwar eine Rückbildung der Epithelveränderung erwarten, die zytophotometrische Messung schließt aber nicht mit Sicherheit aus, daß der 3. und 4. Abstrich nicht doch von einem Carcinoma in situ stammen. Gerade in diesem Fall, wo bei Vorliegen einer Schwangerschaft, die Klärung des Befundes durch eine nicht invasive Methode wünschenswert gewesen wäre, hilft die Zytophotometrie nicht sicher weiter.
Die DNS-Bestimmung an Präkanzerosen der Cervix uteri stellt also alleine kein sicheres Kriterium dar, um zwischen fakultativen und obligaten Verlaufsformen unterscheiden zu können. Auch die Auswertung weiterer Daten wie Kernfläche, mittlere Massendichte und Verteilungsfehler, konnten nicht wesentlich zur Klärung beitragen. Levi et al. (1969) untersuchten den Zusammenhang zwischen DNS-Gehalt und Kerngröße bei Harnblasen- und Uretertumoren, Longmore und Cowpe (1981; 1982) an normalem und abnormen Epithel der Mundschleimhaut. Beide konnten aus der Kernflächenbestimmung keinen weiteren diagnostischen Wert ziehen. Dies steht im Gegensatz zu neuen karyometrischen Untersuchungen von Borchard und Schwermann (1982) an Dysplasien kolorektaler Tumoren, die eine Koinzidenz zwischen der Kerngröße und dem Schweregrad der Dysplasie zeigten, allerdings auch hier mit fließenden Übergängen.
Wir müssen nach Auswertung unserer Ergebnisse und Durchsicht der Literatur zu dem Schluß kommen, daß sich die Einzelzell-Zytophotometrie als Entscheidungshilfe bei Problemfällen nicht zum Einsatz im

Routinebetrieb eines zytologischen Einsendelabors eignet. Ursache dürfte die Vielfalt der möglichen Konstellationen sein. Ihre Bedeutung gewinnt sie erst im Zusammenhang mit Verlaufskontrollen, die bei Fortbestehen abnormer DNS-Verteilungsmuster Hinweise auf die Prognose geben.

8. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden 150 gynäkologische Abstrichpräparate, die von 105 Patientinnen stammten, scanning-zytophotometrisch ausgewertet. Hauptuntersuchungsziel waren 100 Fälle der Pap.-Gruppe IIID: 35 leichte, 23 leichte-mäßige und 42 schwere Dysplasien. Zum Vergleich wurden 30 unauffällige oder entzündlich veränderte Präparate (14xPap.I, 16xPap. II), ein zweifelhafter Fall (Pap.III), 8 schwere Dysplasien (Pap.IVA S), 9 Carcinomata in situ (Pap.IVA CIS) und 2 invasive Carcinome (Pap.V) gemessen.

Nach photographischer Dokumentation der auffälligen Zellen und anschließender Entfärbung, sowie Feulgenreaktion, wurden die Messungen an dem Scanning-Mikroskopphotometer/Zeiss mit angeschlossenem Prozessrechner PDP-12 durchgeführt. Als interner Standard galten jeweils 10-20 Intermediärzellkerne. Durchschnittlich konnten 42 Zellkerne pro Präparat gemessen werden. Die Histogramme und Auswertungen wurden mit Hilfe des Kleincomputers CBM 8032 erstellt.

Faßt man alle Präparate entsprechend der zytologischen Beurteilung zusammen, so bieten die Gruppen III D bis V ein gleichbleibendes Bild, mit einer Häufung der Meßwerte im tetraploiden Bereich und einer breiten Streuung höherer Werte. Es existiert demnach kein spezifisches DNS-Muster für die einzelnen Dysplasiegrade.

Innerhalb der einzelnen Pap.IIID Diagnoseklassen konnte in polyploide und aneuploide Verteilungsmuster, sowie Fälle ohne Zuordnung eingeteilt werden. Der Anteil der polyploiden Fälle betrug bei der Gruppe der leichten Dysplasie 54%, 20% wiesen ein aneuploides Verteilungsmuster auf und in 26% der Fälle war eine Zuordnung nicht möglich. Die 23 Fälle mit leichter bis mäßiger Dysplasie wiesen zu 65% polyploide, 13% aneuploide und in 22% keine Maxima auf. Ein ähnliches Bild bot sich auch bei den 42 mäßigen Dysplasien, 50% der Präparate konnten als polyploid, 17% als aneuploid eingestuft werden und in 33% der Fälle waren keine Maxima zu erkennen.
Abweichend hiervon zeigten die 8 Präparate schwerer Dysplasie durchweg aneuploide Maxima oder eine breite Streuung höherer Werte.
Bei der Hälfte der 9 Fälle von Carcinoma in situ lag ein polyploides Verteilungsmuster vor.

Von 25 Patientinnen konnten 2 bis 8 Abstriche untersucht werden, was Verlaufsbeobachtungen über einen Zeitraum von 2 Monaten bis zu 4 1/2 Jahren ermöglichte. Der Vergleich von zytophotometrischem Ergebnis, zytologischer Diagnose und histologischem Befund, zeigte Verläufe mit völliger Übereinstimmung sowie uneinheitliche Resultate.

Der Vergleich von Verlaufsbeobachtungen mit zytologisch beobachteter Progredienz und Regression ergab bei den progredienten Präparaten ein vorwiegend aneuploides und bei den Fällen mit Regression ein polyploides Verteilungsmuster. Nur zweimal lag eine histologisch gesicherte Regression bei aneuploidem Histogramm vor. Die Präparate mit eindeutiger Progredienz zeigten eine breite Streuung der Werte, 61% lagen über 6c, im Gegensatz zu den Fällen mit Regression, die nur 28% der Werte über 6c aufwiesen.
In Fällen mit über lange Zeit bestehender breiter Streuung der DNS-Werte, scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen.

9. LITERATURVERZEICHNIS

Atkin, N.B. — The Deoxyribonucleic Acid Content of Malignant Cells in Cervical Smears. Acta Cyt. 8(1):68-72 (1964)

Atkin, N.B., M.B., B.Ch. — The Use of Microspectrophotometry. Obstet.Gynec.Surv. 24, 794-804 (1969)

Atkin, N.B. Richards, B.M. — Deoxyribonucleic acid in human tumors as measured by microspectrophotometry of Feulgen stain. Brit.J.Cancer 10:769-786, 1956

Auer, G. — Nuclear DNA-Content and Survival in Breast Cancer. 7th Int. Congress of Cytology, 1980 Abstracts

Böcking, A. — Algorithmus für ein DNS-Malignitäts-Grading Verh. Dtsch. Ges. Path. 66, 540 (1982)

Böhm, N.; Roka, S. Sprenger,E.; Wagner,D. — Absorptions- und fluoreszenzzytophotometrische DNS-Bestimmungen an vaginalzytologischem Material. Acta histochem.(Jena) Suppl.X, 233-242, 1971

Böhm, N. Sandritter, W. — DNA in Human Tumors: A Cytophotometric Study. Curr.Top.Path., 60, 151-219 (1975)

Böhm, N. Sprenger, E. — Fluorescence Cytophotometry: A Valuable Method for the Quantitative Determination of Nuclear Feulgen-DNA. Histochem. 16,100-118(1968b)

Böhm,N.; Sprenger,E. Schlüter, G. Sandritter, W. — Proportionalitätsfehler bei der Feulgen-Hydrolyse. Histochem. 15,194-203(1968a)

Boquoi, E.; Krebs, S. Kreuzer, G. — Feulgen-DNA-Cytophotometry on Mammary Tumor Cells from Aspiration Biopsy Smears. Acta Cyt. 19(4), 326-329 (1975)

Borchard, F. Schwermann, M. — Classification of epithelial dysplasia in colorectal adenomas in regard to structural and karyometrical findings. Verh.Dtsch.Krebs Ges. 3, 227, 1982

Brandao, H.J.S. — DNA Content in Epithelial Cells of Dysplasia of the Uterine cervix. Histologic and Micro-spectrophotometric Observations. Acta Cyt. 13(4), 232-237 (1969)

Caspersson, O. — Quantitative Cytochemical Studies on Normal, Malignant, Premalignant and Atypical Cell Populations from the Human Uterine Cervix. Acta Cyt. 8(1), 45-60 (1964)

Caspersson, T. — Über den Chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns. Scand.Arch.Physiol.Suppl.8 (1936),1

Cowpe, J.G. Longmore, R.B. — Nuclear area and Feulgen DNA content of normal buccal mucosal smears. J.of Oral Path., 1981:10:81-86

Crum, C.P. — Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Correlation of Nuclear DNA Content and the Presence of a Human Papilloma Virus (HPV) Structural Antigen Cancer 49:468-471, 1982

Crum, C.P. Richart, R.M. — Therapeutic strategy with regards to CIN grade, age and family status. in Cancer campaign, Vol.8, edited by L. Beck and H.G. Bender, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York (in press)

Dehnhard, F. — Zytogenetische Untersuchungen an Präkanzerosen der Cervix uteri. Verh.d.Dtsch.Ges.f.Path.,57.Tag.(1973):223-228

Ehlers, G. Stephan, T. — Quantitativ-histochemische Untersuchungen über den DNS-Gehalt fakultativer und obligater Präkanzerosen der Haut. Zur DNS-Ausstattung sogenannter fakultativer Präkanzerosen. Arch.Derm.Forsch. 243, 114 (1972a)

Ehlers, G. Stephan, T. — Quantitativ-histochemische Untersuchungen über den DNS-Gehalt fakultativer und obligater Präkanzerosen der Haut. Zur DNS-Ausstattung sogenannter obligater Präkanzerosen. Arch.Derm.Forsch. 243, 133 (1972b)

Emson, H.E. Kirk, H.D.. — Desoxyribonucleic-Acid Content of Breast Lesions. The Lancet, April 23, 1966:905-907

Fossa,S.D.; Marton,P.F. Knudsen,O.S. Kaalhus,O.; Bormer,O. Vaage,S. — Nuclear Feulgen DNA Content and Nuclear Size in Human Breast Carcinoma. Hum. Pathol. 13:626-630,1982

Fox, C.H. — Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. Amer.J.Obstet.Gynec. 99(7), 960-974 (1967)

Fu, Yao S.
Definition of Cervical Precursors.
in Cancer campaign, Vol.8, edited by
L. Beck and H.G. Bender, Gustav Fischer
Verlag Stuttgart-New York (in press)

Fu,Yao S.; Reagan,J.W.
Fu,A.S.; Janiga,K.E.
Adenocarcinoma and Mixed Carcinoma of the
Uterine Cervix.
II. Prognostic Value of Nuclear DNA Analysis.
Cancer 49:2571-2577, 1982

Grundmann, E.
Mögliche Pathogenetische Faktoren für
die Entwicklung des Cervix-Karzinoms
und seiner Vorstadien
in Cancer campaign, Vol.8, edited by
L. Beck and H.G. Bender, Gustav Fischer
Verlag Stuttgart-New York (in press)

Grundmann, E.;
Hillemanns, H.G.;
Rha, K.
Cytophotometrische Untersuchungen am mensch-
lichen Portioepithel während der Krebsent-
wicklung.
I. Das Verhalten von Kernvolumen und Des-
oxyribonucleinsäure
Zeitschrft.f.Krebsf.64,390-402(1961)

Gustafson, H.
Tribukait, B.
Esposti, P.L.
The Prognostic Value of DNA Analysis in
Primary Carcinoma in situ of the Urinary
Bladder.
Scand.J.Urol.Nephrol. 16: 141-146, 1982

Hall, J.E.
Walton, L.
Dysplasia of the Cervix.
Am. J. of Obstet. Gynecol. 100:662,1968

Hilgarth, M.
Abklärung differential-zytologisch unklarer
Zervixbefunde durch DNS-Einzelzellfluoreszenz-
Zytophotometrie.
Habilitationsarbeit 1976, Freiburg

Höffken, H.
Differentialdiagnose und Behandlung
dysplastischer Veränderungen im Bereich
der Cervix uteri.
Med.Welt 31(39), 1388-1390 (1980)

Hofstädter, F.
Jakse,G.; Lederer,B.
Mikuz, G.
Cytophotometric Investigations of DNA-content
in Transitional Cell Tumors of the Bladder.
Comparison of Results with Clinical Follow up.
Path.Res.Pract. 167, 254-264 (1980)

Hrushovetz, S.B.
Autoradiographic Studies of Exfoliated Cells
of the Uterine Cervix: A Correlation with the
Cytology Report.
Acta Cyt. 13(1), 36-39 (1969)

Hrushovetz, S.B.; Lauchlan, S.C. — Comparative DNA Content of Cells in the Intermediate and Parabasal Layers of Cervical Intraepithelial Neoplasias Studied by Two-Wavelength Feulgen Cytophotometry. Acta Cyt. 14(2), 68-77 (1970)

Inui, N. — DNA Content of Human Tumor Cell Nucleus: A Study on Fibroadenoma and Carcinoma of the Breast. Gann 58,297-304;June,1967

Iwata,M.; Sasaki,H. Kishino,Y.; Tsuboi,T. Sugishita, T. Hosokawa, T. — Irradiation-Induced Changes in Nuclear Shapes and Cell Cycle. Analytical and Quantitative Cytology, 4(1), 72-76 (1982)

Jakobsen, A. — Analysis of the DNA Distribution in Biopsy Specimens from Cervical Intraepithelial Neoplasia. Conference on Analytical Cytology and Cytometry IX and VIth International Symposium on Flow Cytometry

Jordan,S.W.; Smith,N. Dike, L.S. — The Significance of Cervical Cytologic Dysplasia. Acta Cyt. 25(3), 237-244 (1981)

Kern, G. Nolens, J.P. — Langzeitbeobachtungen von dysplastischem und gesteigert atypischem Epithel. Arch.Gyn. 207, 342 (1969)

Kirkland, J.A. — Mitotic and Chromosomal Abnormalities in Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix. Acta Cyt. 10(2), 80-86 (1966)

Kitay, D.Z. Wentz, W.B. — Cervical cytology in folic acid deficiency of pregnancy. Am. J. Obstet. Gyn. 104(7):931-938, 1969

Koss, L.G. — Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 3rd edition, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1979, Vol.I, p.301

Kother, L. Sandritter, W. — Über den DNS-Gehalt des Carcinoma in situ. Gynecologia 157, 9-19 (1964)

Lagerlöf, B. Adams, L.R. — Cytophotometric Study of Cervical Smears. Acta Cyt. 13, 57 (1969)

Leuchtenberger, C. Leuchtenberger, R. Davies, A.M. — A Microspectrophotometric Study of the DNA Content in Cells of Normal and Malignant Human Tissues. Am.J.Path. 30, 65 (1954)

Levi,P.E.; Cooper,E.H. Anderson, C.K. Williams, R.E.
Analyses of DNA-Content, Nuclear Size and Cell Proliferation of Transitional Cell Carcinomas in Man. Cancer 23, 1074 (1969)

Limburg, H.
Oberflächenkarzinom und Schwangerschaft, Geburtsh. und Frauenheilk. 14, 92 (1954)

Longmore, R.B. Cowpe, J.G.
Nuclear Area and Feulgen DNA Content of Normal and Abnormal Oral Squames. Analytical and Quantitative Cytology, 4(1), 33-38 (1982)

Meek, E.S..
Application of the Feulgen reaction to smears in exfoliative cytology. J.clin.Path.(1962),15,387

Meigs,J.W.; Lashey, P. Flannerey, J.F.
Hinweise auf eine Rückbildung des Carcinoma in situ sowie auf eine zweite Form des invasiven Zervixkarzinoms, Connecticut 1935-73. Geburtsh. und Frauenh. 36(7):554-569, (1976)

Meinen,K.; Breinl,H. Kros, H.
Differentialzytologische Verlaufskontrollen bei leichten Dysplasieprozessen an der Cervix Uteri. Geburtsh. und Frauenheilk. 41 (1981) 427-430

Mendelsohn, M.L.
Absorption Cytophotometry: Comparative Methodology for Heterogeneous Objects, and the two-wavelength method. in"Introduction to Quantitative Cytochemistry" (G.L. Wied, ed.), pp. 201-214. Academic Press, New York, 1966.

Mendelsohn, M.L. Richards, B.M.
A comparison of scanning and two wavelength microspectrophotometry. J.Biophys.Biochem.Cytol.5:707-709, 1958.

Meyer, A.A. Okagaki, T.
Microspectrophotometric Study of Post-Irradiation Dysplasia in Vaginal Smears. Cancer 30(4), 964-971 (1972)

Moubayed, A.P.
Zytomorphologische, zytophotometrische und histologische Diagnostik an Mammabiopsien. Geburtsh. und Frauenheilk. 36 (1976) 905-911

Nasiell, M.; Kato, H. Auer,G.; Zetterberg,A. Roger, V.; Karlen, L.
Cytomorphological Grading and Feulgen DNA Analysis of Metaplastic and Neoplastic Bronchial Cells. Cancer 41:1511-1521,1978

Nasiell, K.; Auer, G. Nasiell, M. Zetterberg, A.	Retrospective DNA Analyses in Cervical Dysplasia as Related to Neoplastic Progression or Regression. Analytical and Quantitative Cytology 1(2) 103-106 (1979)
Nasiell, M. Nasiell, K. Vaclavinkova, V.	Natural History of CIN with Particular Emphasis on the Biologic Behavior of CIN II (Moderate Dysplasia) in Cancer campaign, Vol.8, edited by L. Beck and H.G. Bender, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York (in press)
van Niekerk, W.A. Ch.B.	Cervical Cytological Abnormalities Caused by Folic Acid Deficiency. Acta Cytol. 10(2) 67-73 (1966)
Noda, K.; Yajima, A. Higashiiwai, H. Sato, A.; Teshima, K.	Histopathologic Criterion of Dysplasia of the Uterine Cervix and its Biological Nature. Acta Cyt. 20(3), 224-228 (1976)
O"Brien, J.S.	The Role of the Folate Coenzymes in Cellular Division. A Review. Cancer Res. 22 (3) 267-281 (1962)
Papanicolaou, G.N.; Traut, A.F.	Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Vaginal Smear. Commonwealth Fund, New York 1943
Pape, H.D.; Pfitzer, P.	The Nuclear DNA-Content of Tumor Cells in the Oral Cavity. J.max.-fac.Surg. 1 (1973) 117-121
Pape, H.D. Pfitzer, P. Sjerobabin, F.	Die Charakterisierung von Zellpopulationen maligner Mundschleimhauttumoren und Metastasen durch DNS-Messungen. Dtsch. zahnärztl. Z. 31, 65-68 (1976)
Pfitzer, P.	Analysis of Tumor Cell Populations by DNA Cytophotometry. in Nieburgs, H.E.:Prevention and Detection of Cancer, Marcel, New York, 1978
Pfitzer,P.; Kreidler,J. Westenberger, S. Schalbruch, R.	Concordance and Discrepancy between Pulse- and Scanning-Cytophotometry of Nuclear DNA. Cytophotometry, Part IV, 1978, p.431-445
Pfitzer, P. Pape, H.D.	DNA Values from Cytology in a Case of Palatal Carcinoma. Acta Cyt. 15(6), 559-561 (1971)
Pfitzer, P. Pape, H.D.	Characterization of Tumor Cell Populations by DNA-measurements. Acta Cyt. 17(1), 19-26 (1973)

Pfitzer, P.
Pape, H.D.
Investigation of DNA-Content of Leukoplakia Cells of Oral Mucosa.
J.max.-fac.Surg. 3 (1975) 119-124

Pfitzer, P.; Vyska, K.
Stecher, G.
Zur Analyse von DNA-Histogrammen durch Computer.
Beitr.Path. 159, 157-185 (1976)

Van Prooijen-Knegt,A.C.; Redi, C.A.; Van der Ploeg, M.
Quantitative Aspects of the Cytochemical Feulgen-DNA Procedure Studied on Model Systems and Cell Nuclei
Histochemistry 69,1-17,(1980)

Recher, L.
Srebnik, E.
Histopathologic Features of Koilocytotic Atypia. A Detailed Description.
Acta Cyt. 25(4), 377-382 (1981)

Rummel,H.H.; Frick,R.
Heberling, D.
Schubert, D.
Verlaufskontrolle bei Patientinnen mit suspekter Zytologie (Papanicolaou IIID).
Geburtsh. und Frauenheilk. 37 (1977) 521-226

Sachs,H.; Glasenapp,U.
Winzer,K.; Stegner,H.-E.
DNS-Muster in Mammakarzinomen, präkanzerösen und nicht proliferierenden Mastopathien.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 59, 500 (1975)

Sachs, H.
Schäfer, E.
Feulgen DNS-Cytophotometrie an Zellabstrichen der Cervix uteri.
Arch.Gynäk. 215, 171-186 (1973)

Sachs, H.
Schittko, G.
Zytofotometrisch ermittelte DNS-Muster in präkanzerösen Dysplasien der Cervix uteri Beitrag zur morphologischen Abgrenzung und klinischen Wertigkeit dieser Plattenepithel-veränderungen.
Arch.Gynäk. 218, 95-112(1975)

Sachs,H.; Stegner,H.-E.
Bahnsen,J.
Cytophotometrische Untersuchungen an Epitheldysplasien des Collum uteri.
Arch.Gynäk. 212, 97-129 (1972)

Sander, H.
Progression und Regression von Dysplasien, in "Effektivität zytologischer Krebsvorsorge-untersuchungen in der Gynäkologie".
Vorträge anlässlich der 7. Dreiländertgg. für klin. Zytologie vom 11.-13. Nov. 1977 in Salzburg, Hrsg. H.-J. Soost

Sandritter, W.
Cytophotometrische Untersuchungen am Portio-karzinom und seinen Vorstufen.
Verh.d.Dtsch.Ges.f.Path.,48.Tag.(1964):34

Sandritter, W.
Carl, M.; Ritter, W.
Cytophotometric Measurements of the DNA Content of Human Malignant Tumors by Means of the Feulgen Reaction.
Acta Cyt. 10(1), 26-30 (1966)

Sandritter, W.
Fischer, R.
Der DNS-Gehalt des Normalen Plattenepithels, des Carcinoma in situ und des Invasiven Carcinoms der Portio.
in "Proceedings of the first international congress of exfoliative cytology, 1961. Philadelphia, JB Lippincott, 1962, 189-195

Sprenger, E.
Hilgarth, M.
Schaden, M.
Die Zellkern-DNS-Bestimmung als Diagnostikhilfe bei Verlaufsbeobachtung unklarer zytologischer Befunde.
Beitr.Path. 152, 58-65 (1974a)

Sprenger,E.; Schaden,M.
Wagner,D.; Hilgarth,M.
Sandritter, W.
Durchflußfluoreszenzzytophotometrisches Prescreening in der Zervixzytologie-Ein Methodenvergleich.
Beitr.Path. 151, 373-383(1974b)

Sprenger,E.
Witte, S.
The Diagnostic Significance of Nuclear Deoxyribonucleic Acid Measurement in Automated Cytology.
J.histochem.cytochem. 27(1):520 (1979)

Steele, H.D.
Manocha, S.L.
Stich, H.F.
Deoxyribonucleic Acid Content of Epidermal In Situ Carcinomas.
Brit.Med.J., Nov.23, (1963):1314-1315

Stowell, R.E.
Cooper, Z.K.
The Relative Thymonucleic Acid Content of Human Normal Epidermis, Hyperplastic Epidermis and Epidermoid Carcinomas.
Cancer Res. 5,295-301 (1945)

Tenjin,Y.; Yamamoto,K.
Sugishita, T.
Igarashi, Y.
Basic Studies on Repair, Especially Histology, Cytology and Microspectrophotometry of DNA Contents.
Acta Cyt. 23(3), 245-251 (1979)

Terris,M.; Wilson,F.
Nelson, JH Jr.
Comparative epidemiology of invasive carcinoma of the cervix, carcinoma in situ, and cervical dysplasia.
Am.J. Epidemiol., 1980 Aug, 112(2):253-7

Timonen, S.
Ergebnisse zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in Finnland.
In "Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie".
Vorträge anlässlich der 7. Dreiländertgg. für klin. Zytologie vom 11.-13. Nov. 1977 in Salzburg, Hrsg. H.-J. Soost

Wagner,D.; Sprenger,E.
Blank, M.H.
DNA Content of Dysplastic Cells of the Uterine Cervix.
Acta Cyt. 16(6), 517-522 (1972)

Wagner,D.; Sprenger,E. Merkle, D.	Cytophotometric Studies in Suspicious Cervical Smears. Acta Cyt. 20(4), 366-371 (1976)
Wied, G.L.; Koss, L.G. Reagan, J.W.	Compendium on Diagnostic Cytology. Vol.IV(1), 89 (1980)
Wied,G.L.; Messina,A.M. Rosenthal, E.	Comparative Quantitative DNA-Measurements on Feulgen-Stained Cervical Epithelial Cells. Acta Cyt. 10(1), 31-37 (1966)
Wiendl,H.J.; Schwabe,M. Becker,G.; Kowatsch,J.	Feulgen-Cytophotometric Studies of Gastric Mucosal Smears in Malignant and Benign Diseases of the Stomach. Acta Cyt. 18(3) 222-230 (1974)
Wilbanks, G.D. Richart, R.M. Terner, J.Y.	DNA content of cervical intraepithelial neoplasia studied by two-wavelength Feulgen cytophotometry. Am.J.Obst.Gynec. 98(6) 792-799 (1967)
zur Hausen, H.	The role of viruses in human tumors. Adv. Cancer Res. 1980, 33:77-107
zur Hausen, H.	Viren und zusätzliche Faktoren in der Ätiologie des Zervixkarzinoms, in Cancer campaign, Vol.8, edited by L. Beck and H.G. Bender, Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York (in press)

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Dr. Pfitzer für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und die stetige Unterstützung bei der Erarbeitung des Themas

Herrn Dr. med. Dohnal für die Überlassung des Untersuchungsmaterials

meinem Bruder, Herrn Dipl.-Kfm. Saase, für die Erstellung der Computerprogramme

LEBENSLAUF

NAME: Elfi SAASE-HOPPE, geb. SAASE

GEBURT: am 9. November 1954 in Ingelheim/Rhein

ELTERN: Herbert SAASE und Else Karoline SAASE, geb. ODERNHEIMER

HEIRAT: am 10. September 1982 mit Hans-Werner HOPPE in Düsseldorf

SCHULE:

61-65	Grundschule in Ingelheim
65-73	neuspr.-naturwissensch. Sebastian-Münster-Gymnasium in Ingelheim
71/72	Sevier County High School, Sevierville, Tennessee, USA
1973	Reifeprüfung

STUDIUM:

1973	Immatrikulation im Fachbereich Chemie an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 1973
74/75	Ausbildung als Zytologie-Assistentin an der Universitäts-frauenklinik Ulm/Donau
75-77	Anstellung als Zytologie-Assistentin bei Herrn Dr.med. Hamm in Mainz
1977	Beginn des Studiums der Humanmedizin durch "Quereinstieg" in das 3. Fachsemester an der Ruhr-Universität Bochum
1978	Ärztliche Vorprüfung Immatrikulation an der Universität Düsseldorf
1979	Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
1982	Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
82/83	Praktisches Jahr an den Städt. Krankenanstalten Krefeld und am University Hospital of Tennessee in Knoxville, USA
1983	Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung, Approbation als Ärztin, Assistenzärztin der chirurgischen Abteilung des St. Cornelius Hospitals in Viersen-Dülken